Über eigentümliche Umwandlungen der Kumarin-3-carbonsäure

unter dem Einfluß und der Mitwirkung von Arylaminen und Ketonen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
genehmigt von der Philosophischen Fakultät
der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von

Rudolf Themlitz
aus Berlin

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 7. 33
Tag der Promotion: 14. 10. 33

Jena 1933

Universitäts-Buchdruckerei G. Neuenhahn, G.m.b.H., Jena

584

Referenten: Prof. Dr. C. Mannich.
Prof. Dr. W. Schlenk.

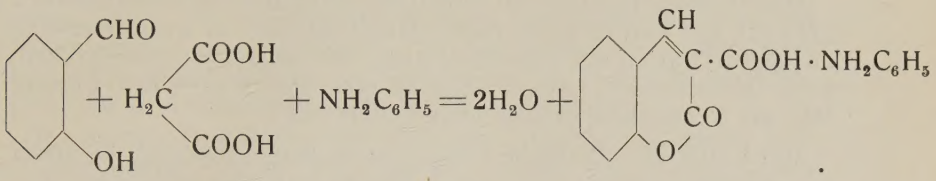
R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544301_0155

Beim Zusammenbringen äquimolekularer Mengen von Salicylaldehyd, Anilin und Malonsäure in alkoholischer Lösung bildet sich schon bei Zimmertemperatur mit fast quantitativer Ausbeute [1]) kumarincarbonsaures Anilin:



Wird der gleiche Versuch in acetonischer Lösung angesetzt, so nimmt die Reaktion einen anderen Verlauf. Aus dem Reaktionsgemisch läßt sich ein kristallines, bei 176° schmelzendes Produkt isolieren, das Stickstoff enthält, aber nicht identisch ist mit dem Anilid der Kumarincarbonsäure. Kumarincarbonsäure oder freies Anilin enthält das Reaktionsgemisch nicht.

Knoevenagel [2]) berichtet, daß auch er bei der Darstellung von Kumarincarbonsäure gelegentlich stickstoffhaltige Nebenprodukte beobachtet habe, über deren Natur er aber nichts aussagt. Auf Anregung von Herrn Dr. Th. Boehm habe ich mir die Aufgabe gestellt, das erhaltene Reaktionsprodukt und den Reaktionsmechanismus eingehend zu untersuchen.

Die Untersuchung wurde sehr gefördert durch die zufällige Beobachtung, daß die bezeichnete Verbindung vom Schmelzpunkt 176° auch dann entsteht, wenn man kumarincarbonsaures Anilin in acetonischer Lösung einige Zeit stehenläßt. Daraus war zu entnehmen, daß Salicylaldehyd, Anilin und Malonsäure auch in Aceton zunächst in normaler Weise, also wie in Alkohol, reagieren.

Erwärmt man das Anilinsalz der Kumarincarbonsäure mit der fünffachen Menge Aceton bis zur klaren Lösung, so kristallisiert beim langsamen Erkalten der gelben Lösung nicht das Salz, sondern freie Kumarincarbonsäure aus, und zwar ungefähr 50% der angewandten Menge. Beim Stehenlassen dieses Gemisches bei Zimmertemperatur geht die Säure langsam wieder in Lösung, die Lösung färbt sich hierbei gelbbraun und nimmt eine grünliche Fluoreszenz an. Besonders bemerkenswert ist ferner, daß zu glei-

1) Th. Boehm, Arch. Ph. u. B. Ph. Ges., 1929, 712.
2) B. **31**, 2619 (1899).

cher Zeit in der Flüssigkeit, langsam aber stetig, Blasen von Kohlendioxyd aufsteigen. Nach dem Abdampfen des Acetons scheidet sich beim Verrühren des harzigen Rückstandes mit absolutem Alkohol die Substanz vom Schmelzpunkt 176° in kleinen, farblosen Prismen ab. Die Ausbeute beträgt 60—65%. Nach der Analyse hat die Verbindung die Zusammensetzung $C_{18}H_{19}O_3N$. Basischen Charakter besitzt die Substanz nicht.

Das farblose Produkt, im folgenden der Kürze halber Substanz I genannt, löst sich in kalter Natronlauge langsam, in warmer schnell mit gelber Farbe auf, entwickelt aber, mit Sodalösung übergossen, keine Kohlensäure. Beim Neutralisieren der alkalischen Lösung fällt die Verbindung wieder unverändert aus.

Wird aber die alkalische Lösung stark sauer gemacht, so findet eine partielle Veränderung der Substanz statt, die quantitativ verläuft, wenn die Verbindung direkt mit 25proz. Salzsäure übergossen wird. Es entsteht eine Substanz, die bei 126° schmilzt und, wie aus der Bruttoformel $C_{18}H_{17}O_2N$ hervorgeht, ein Mol. Wasser weniger als die Ausgangssubstanz enthält und in Alkalien unlöslich ist. Aus der Beständigkeit gegen Alkalien kann entnommen werden, daß dieses Anhydroderivat (Substanz II) kein Lacton ist und mithin den Pyronring der Kumarincarbonsäure nicht mehr enthält, denn keines der in der Literatur beschriebenen Kumarinderivate ist in Alkalien unlöslich. Der Pyronring wird also bei der Umwandlung des kumarincarbonsauren Anilins in der acetonischen Lösung verändert.

Was die Bindung der drei Sauerstoffatome in der Substanz I anbetrifft, so stellte ich zunächst fest, daß eines als Carbonyl vorliegt: die Substanz I gibt ein p-Nitrophenylhydrazon und ein Semicarbazon. Des weiteren erbrachte der positive Erfolg der Methylierung mit Dimethylsulfat sowie der Benzoylierung mit Benzoylchlorid nach Schotten-Baumann den Beweis für das Vorhandensein einer phenolischen Hydroxylgruppe, wodurch sich die Löslichkeit der Substanz I in Alkalien erklärte. Damit waren von den drei Sauerstoffatomen zwei in ihren Bindungsformen erkannt. Die Natur des dritten Sauerstoffatoms konnte unmittelbar nicht ermittelt werden.

Sehr aufschlußreich war aber die Beobachtung, daß die Substanz I bei der Destillation im Vakuum in Anilin und einen bei 65° schmelzenden Stoff von der Zusammensetzung $C_{12}H_{12}O_3$ (Substanz III) zerfällt. Demnach vollzieht sich die Spaltung nach der Gleichung:

$$C_{18}H_{19}O_3N = C_{12}H_{12}O_3 + NH_2C_6H_5.$$

Auch in der Substanz III wurde durch Darstellung des p-Nitrophenylhydrazons, des Semicarbazons und des Oxims die Gegenwart einer Carbonylgruppe nachgewiesen. Weiterhin ließ sich die Verbindung durch Wasser zu einer bei 116—118° schmelzenden Säure von der Zusammensetzung $C_{12}H_{14}O_4$ (Substanz IV) hydrolysieren.

Bei der Methylierung dieser Säure wurde unter Schonung der Carboxylgruppe ein Aether von der Formel $C_{12}H_{13}O_4(CH_3)$ erhalten, der mit Natronlauge titriert sowie auf übliche Weise mittels Alkohol und Chlorwasserstoff in den Aethylester übergeführt werden konnte. Damit war in der Verbindung III, $C_{12}H_{12}O_3$, der Charakter der drei Sauerstoffatome eindeutig festgelegt.

Das bei der Destillation der Substanz I, $C_{18}H_{19}O_3N$, neben Anilin entstandene Produkt (III) ist ein Lacton, und dieses Lacton mußte, wie ein Blick auf die Formel zeigt, aus je einem Mol. Kumarin und Aceton zusammengesetzt sein:

$$C_{12}H_{12}O_3 = C_9H_6O_2 + CH_3COCH_3.$$

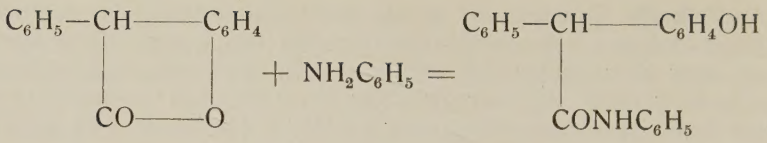
Das als Lösungsmittel fungierende Aceton war also an der Umwandlung des kumarincarbonsauren Anilins mitbeteiligt, eine Entdeckung, die immerhin überraschte.

Nach diesen Feststellungen und aus der Tatsache, daß das N-Atom der Substanz I keinen basischen Charakter besitzt, war auf die Anwesenheit einer Säureanilidgruppe in der Substanz I zu schließen. Damit war auch die Bindungsform des dritten Sauerstoffatoms in dieser Verbindung erkannt.

Als Säureanilid läßt sich die Substanz I verseifen. Unter Abspaltung von Anilin entsteht dabei dieselbe Säure $C_{12}H_{14}O_4$ (Substanz IV), die bei der Hydrolyse des Lactons (Substanz III) gewonnen wird. Aus dem Methyläther der Substanz I, $C_{19}H_{21}O_3N$, resultiert in analoger Weise der ebenfalls schon erwähnte Methyläther $C_{12}H_{13}O_4 \cdot CH_3$ der Säure IV.

Aus diesen Befunden ergibt sich für die Struktur und die Bildung der Substanz I zunächst die Feststellung, daß der Pyronring der Kumarincarbonsäure in der actonischen Lösung unter der Einwirkung des Anilins geöffnet sein muß. Eine solche Öffnung eines Sauerstoff enthaltenden Ringes durch Anilin ist kein Novum. Cramer[3]) erhielt durch Kochen von o-Oxydiphenylessigsäurelacton mit Anilin das Anilid der o-Oxydiphenylessigsäure nach der Gleichung:

3) B. **31**, 2815 (1899).

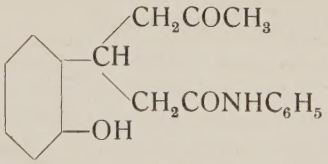


Den gleichen Verlauf nimmt die Reaktion zwischen Anilin und o-Oxyphenylessigsäurelacton [4]). Auch bei gewissen Furanderivaten gelingt es, den Ring durch Anilin zu öffnen [5]).

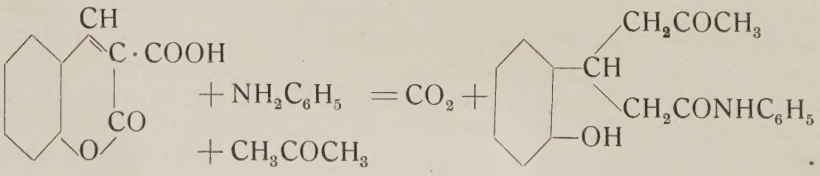
An der Bildung der Substanz I ist außer der Kumarincarbonsäure und dem Anilin, wie schon angedeutet, auch das als Lösungsmittel verwendete Aceton beteiligt. Schließlich wird während der Umsetzung Kohlensäure abgespalten. Es ist jetzt möglich, für den gesamten Reaktionsverlauf folgende Reaktionsgleichung aufzustellen:

$$C_{10}H_6O_4 + NH_2C_6H_5 + CH_3COCH_3 = CO_2 + C_{18}H_{19}O_3N.$$

Da die Substanz I sich nicht hydrieren läßt, war die Annahme berechtigt, daß das Aceton sich an die ursprünglich in der Kumarincarbonsäure vorhandene Doppelbindung angelagert hatte. Auf Grund der allgemeinen Regel, wonach bei Anlagerungen an Doppelbindungen das H-Atom an das α-ständige, der Rest an das β-ständige Kohlenstoffatom wandert, war nunmehr für das entstandene Produkt folgende Konstitutionsformel wahrscheinlich geworden:



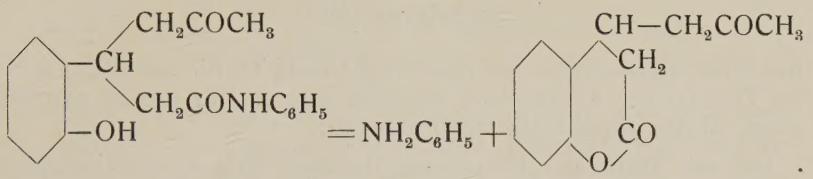
Demnach ließe sich die Reaktion zwischen Kumarincarbonsäure, Anilin und Aceton durch das folgende Schema wiedergeben:



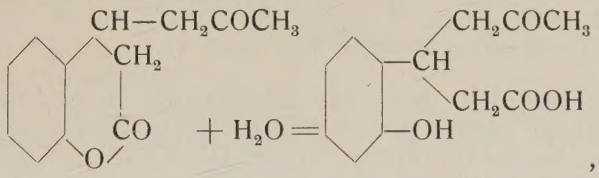
4) Störmer, A. **313,** 86 (1900).
5) Zincke, B. **38,** 3824 (1906).

Das Reaktionsprodukt stellt ein β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure-anilid (Substanz I) dar. Diese Formel gestattet, die bisher erwähnten Abbauprodukte in folgender Weise zu interpretieren:

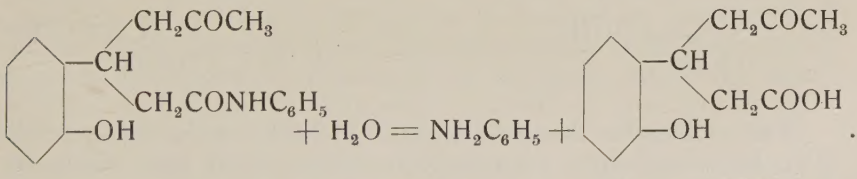
Für die bei der Destillation erfolgende Abspaltung von Anilin gilt das Schema:



Das entstandene Produkt (Substanz III) ist als Lacton der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure zu bezeichnen. Die angedeutete Bildung der Säure selbst (Substanz IV) aus dem Lacton vollzieht sich gemäß der Gleichung:

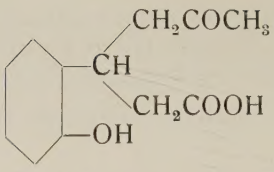


die Bildung der gleichen Säure aus dem Anilid (Substanz I) nach der Gleichung:



Da alle diese Produkte bisher nicht bekannt waren, mußte ich versuchen, durch Abbau zu bereits bekannten Derivaten zu gelangen oder wenigstens zu solchen, deren synthetischer Aufbau auf einem Wege möglich war, der Zweifel an der Konstitution ausschloß.

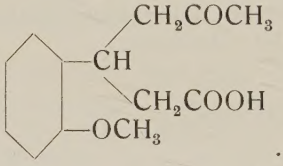
Die weitere Vereinfachung des Moleküls sollte durch Oxydation der Carbonylgruppe der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure



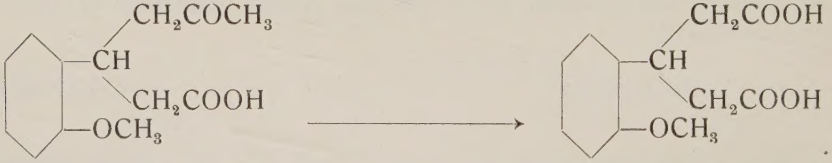
(Substanz IV)

bewerkstelligt werden. Bei positivem Erfolg mußte auf diese Weise ein Derivat der Glutarsäure erhalten werden, für dessen synthetischen Aufbau Möglichkeiten bestanden.

Die mit Hilfe von Bromlauge durchgeführte Oxydation führte aber nur zu unschönen, harzartigen Produkten. Mit besserem Erfolg verlief dagegen die Oxydation des Methyläthers der Säure



Es wurde eine bei 189—191° schmelzende Dicarbonsäure gewonnen, für die durch Titration und Elementaranalyse die Zusammensetzung $C_{12}H_{14}O_5$ ermittelt wurde. Die Oxydation verlief also in der erwarteten Richtung nach dem Schema:

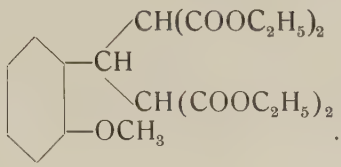


Daß es sich bei dem entstandenen Produkt in der Tat um die β-(o-Methoxyphenyl)-glutarsäure handelte, wurde nun durch die Synthese bewiesen.

In Anlehnung an die Arbeiten von Meerwein [6]) wurde o-Methoxybenzaldehyd mit zwei Mol. Malonsäurediäthylester mittels Natriumäthylat zur Reaktion gebracht. Es enstand zunächst eine gut kristallisierende, bei 55° schmelzende Verbindung von der Zu-

6) Meerwein, A. **360,** 344 (1908), hat auf analoge Art Phenylglutarsäure dargestellt.

sammensetzung $C_{22}H_{30}O_9$. Die Bruttoformel entspricht der Zusammensetzung des o-Methoxybenzyliden-bis-malonsäure-äthylesters



Der Ester wurde zur Tetracarbonsäure verseift, die beim Erhitzen auf 140° im Vakuum Kohlensäure abspaltete und in eine Dicarbonsäure überging, welche in ihren Eigenschaften mit dem durch Oxydation aus der β-(o-Methoxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure erhaltenen Produkt übereinstimmte. Die Identität beider Verbindungen wurde durch die Übereinstimmung der aus ihnen gewonnenen Monoanilide erhärtet.

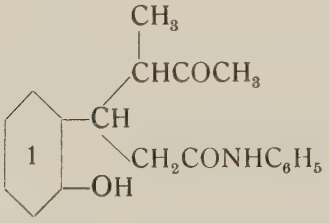
Damit war auch der Beweis für die oben angegebene Konstitution des aus kumarincarbonsaurem Anilin und Aceton unter Abspaltung von Kohlensäure entstandenen Produktes vom Schmelzpunkt 176° (Substanz I) sowie für die Abbauprodukte (Substanzen III und IV) erbracht.

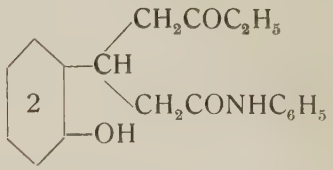
Es erhob sich nunmehr die Frage, ob auch andere Arylamine den Pyronring der Kumarincarbonsäure zu öffnen vermögen. Es wurden daher Anisidin, Phenetidin, p-Cl-Anilin, Piperidin und m- und p-Toluidin mit Kumarincarbonsäure in Gegenwart von Aceton zur Reaktion gebracht. Ich stellte fest, daß die Reaktion stets im gleichen Sinne verläuft. Allerdings gelang es, abgesehen von dem Piperidid, nicht, die dem Anilid der β-(o-Oxyphenyl)-γ-acetobuttersäure entsprechenden Arylamide in kristallinem Zustand zu isolieren. Durch Behandlung mit Salzsäure gelang es aber, aus den amorphen Produkten Verbindungen zu erhalten, welche der aus der Substanz I durch Wasseraustritt gewonnenen Substanz II von der Zusammensetzung $C_{18}H_{17}O_2N$ analog zusammengesetzt waren.

Fernerhin war von Interesse, ob auch bei Gegenwart anderer Ketone an Stelle von Aceton der Pyronring unter Addition von Anilin und Keton geöffnet wird. Aus der Lösung des kumarincarbonsauren Anilins in Methyläthylketon resultierte eine bei 200° unscharf schmelzende Substanz, für welche keine einwandfreien Analysenzahlen erhalten wurden. Die Verbindung ging beim Umkristallisieren in ein Produkt vom Schmelzpunkt 169—170° über. Die Verbrennungsanalyse ergab für dieses die Zusammensetzung $C_{19}H_{19}O_2N$. Aus dem Vergleich dieser Bruttoformel mit derjenigen

der Substanz II, $C_{18}H_{17}O_2N$, welche durch Abspaltung von Wasser aus dem Anilid der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure (Substanz I) entsteht, geht die analoge Zusammensetzung hervor. Da beide Stoffe auch in ihrem chemischen Verhalten übereinstimmen, ist sicher, daß die Reaktion bei Gegenwart von Aceton wie Methyläthylketon im gleichen Sinne verläuft.

Ob hier allerdings unter Beteiligung der Methylengruppe des Ketons ein Produkt von der Formel 1





entsteht oder durch Teilnahme der Methylgruppe ein solches von der Formel 2 gebildet wird, bleibt unentschieden. Da sich die Methylengruppe des Methyläthylketons allgemein als reaktionsfähiger im Vergleich zur Methylgruppe erweist, ist die Konstitution gemäß Formel 1 die wahrscheinlichere.

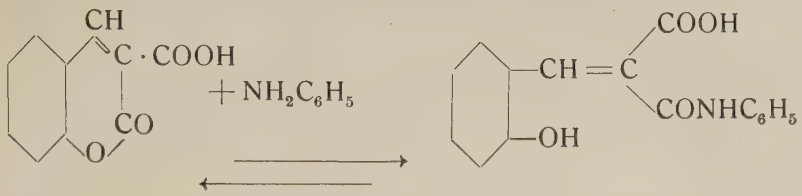
Was nun den Reaktionsverlauf im einzelnen anbetrifft, so ist ersichtlich, daß die Reaktion sich in drei Phasen abspielt.

Es ist bemerkenswert, daß die Lösung des kumarincarbonsauren Anilins in Aceton gelb gefärbt ist, während das kristalline Salz selbst farblos ist. Aus der gelben Farbe der Lösung ist zu schließen, daß hier der Lactonring nicht mehr geschlossen, sondern geöffnet ist. Die gelbe Farbe tritt ja auch auf, wenn Kumarin mit Alkalien erwärmt, das Lacton also aufgespalten wird[7]). Gestützt wird diese Annahme ferner durch die gleichzeitig auftretende Fluoreszenz, die nach Kunz-Krause[8]), der auch bei anderen Abkömmlingen des Kumarins Fluoreszenz beobachtete, ebenso wie die Gelbfärbung eine Folgeerscheinung der Ringaufspaltung ist. Bei der Reaktion zwischen Kumarincarbonsäure, Anilin und Aceton ist Wasser nicht zugegen. Die Aufspaltung des Ringes wird durch das Anilin bewirkt, und es entsteht hierbei ein Säureanilid.

---

7) Simonis, Die Cumarine, S. 71.
8) Arch. Ph. **236**, 556 (1898).

Primär wird also in der Lösung des kumarincarbonsauren Anilins das Monoanilid der o-Oxybenzalmalonsäure:



gebildet.

Die zweite Phase der Reaktion ist die Anlagerung des Acetons an die Doppelbindung der Seitenkette. Eine solche Addition von Aceton nach dem Schema:

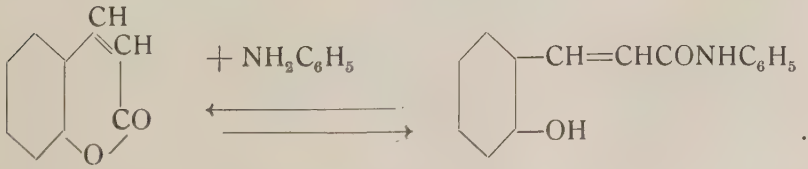
$$-CH=CH- + CH_3COCH_3 = -\underset{\displaystyle CH_2COCH_3}{\underset{|}{CH}} - CH_2-$$

ist bisher anscheinend noch nicht beobachtet worden. Stobbe[9]) gelang es, Acetophenon an Zimtsäureäthylester mittels Natriumäthylat anzulagern:

$$C_6H_5-CH=CH\cdot COOC_2H_5 + CH_3COC_6H_5 = C_6H_5-\underset{\displaystyle CH_2COC_6H_5}{\underset{|}{CH}}-CH_2COOC_2H_5 \ .$$

Man darf annehmen, daß in unserem Falle das Anilin die Reaktion katalysiert[10]).

Um etwas Näheres über die Ursachen dieser Anlagerung zu erfahren, wurde untersucht, wie sich das System K u m a r i n , Anilin und Aceton verhält. Die Lösung färbt sich, ebenso wie bei der Kumarincarbonsäure, nach einiger Zeit gelb. Es ist daher anzunehmen, daß hier der Lactonring ebenfalls aufgespalten wird, so daß in der Lösung folgendes Gleichgewicht vorliegen dürfte:

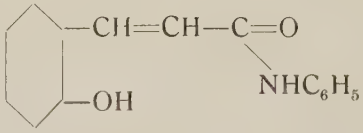


9) B. **34**, 654(1901).
10) Vgl. Kalnin, Hel. Ch. Acta XI, 982 (1928).

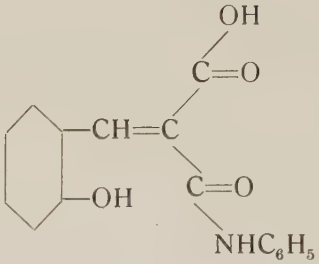
Die Aufspaltung des Ringes ist hier um so wahrscheinlicher, als der Übergang des Lactons in die Oxysäure, um welchen es sich handelt, bei im Pyronkern nicht substituierten Kumarinen leichter statthat als bei Kumarinderivaten, welche am Lactonring Substituenten aufweisen [11]). Das Aceton tritt jedoch beim Kumarin nicht in Reaktion.

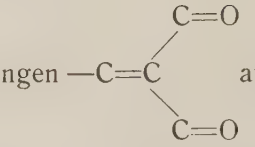
Folgende Überlegungen und Beobachtungen liefern vielleicht eine Erklärung hierfür.

Die Formel



weist ein System konjugierter Doppelbindungen —C=C—C=O, die Formel



ein System gekreuzter Doppelbindungen  auf.

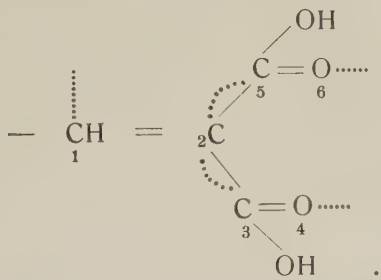
Nun sind nach Staudinger und Kon [12]) Verbindungen mit gekreuzten Doppelbindungen Verbindungen mit konjugierten Doppelbindungen an Reaktionsfähigkeit überlegen. Da bei ersteren zwei Doppelbindungen auf eine dritte wirken, ist diese in höherem Grade ungesättigt und bei Additionsprozessen besonders aktiv. Während beispielsweise Zimtsäure Blausäure nicht addiert [13]), erfolgt bei Benzalmalonester die Addition glatt [14]).

---

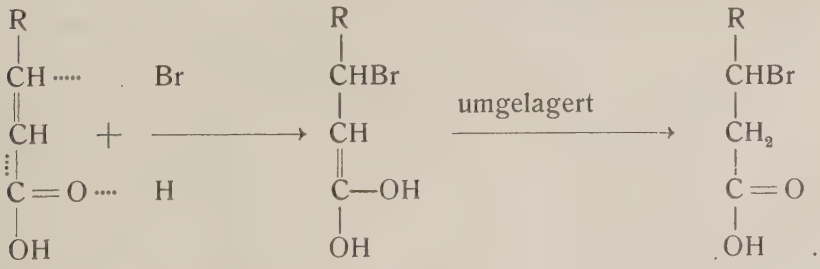
11) Fries und Klostermann, A. **362,** 2 (1908).
12) A. **384**, 54 usf. (1911).
13) Thiele und Meisenheimer, A. **306**, 251 (1899).
14) Bredt und Kallen, A. **293**, 343 (1896).

Da aber Aceton normalerweise sich auch an Systeme mit gekreuzten Doppelbindungen nicht anlagert, muß dem Monoanilid der o-Oxybenzalmalonsäure eine besonders hohe Reaktionsfähigkeit innewohnen. Zweifellos ist diese hohe Reaktionsbereitschaft mit der Anwesenheit der Säureanilidgruppe in Verbindung zu bringen.

Macht man sich die Auffassung Thieles [15]) zu eigen, so läßt sich das System der gekreuzten Doppelbindungen bei der Benzalmalonsäure folgendermaßen darstellen:



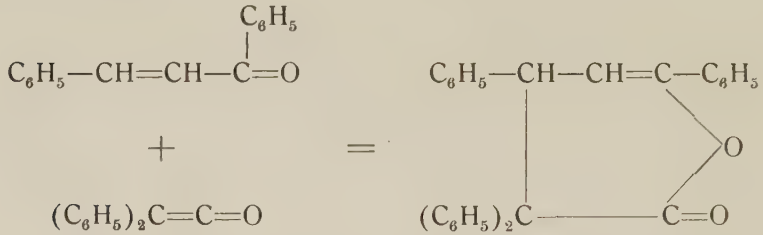
Das System hat bei 1, 4 und 6 freie Partialvalenzen, deren relative Größe in der Formel durch entsprechend punktierte Linien ausgedrückt ist. Das C-Atom 2 weist keine Restaffinitäten auf, seine ursprünglich vorhandene Partialvalenz wird von den C-Atomen 3 und 5 völlig in Anspruch genommen. Trotzdem findet bei dem analog gebauten System des Monoanilids der o-Oxybenzalmalonsäure eine Addition in 1,2-Stellung statt. Man könnte sich vorstellen, daß zunächst Addition in 1,4-Stellung, wo freie Partialvalenzen vorhanden sind, erfolgt und daß nachträglich Umlagerung in 1,2-Stellung stattfindet. Nach Thiele [16]) ist z. B. die Addition von HBr an ungesättigte Säuren wie folgt zu formulieren:



15) A. **306**, 87 usf. (1899).
16) A. **306**, 104 (1899).

Im Gegensatz zu dieser Auffassung nimmt Vorländer [17]), gestützt auf Additionsreaktionen bei ungesättigten Ketonen, an, daß das Carbonyl selbst in Ketonen wie in Carbonsäuren oder Säureestern wenig aktiv ist, daß es vielmehr nur die Kohlenstoffdoppelbindung aktiviert. Vorländer meint also, es fände primär nicht 1,4-, sondern sofort 1,2-Addition statt.

Andererseits aber haben Staudinger und Endle [18]) gezeigt, daß Diphenylketen sich an Benzalacetophenon im Sinne der folgenden Gleichung addiert:



und sie sind im Gegensatz zu Vorländer [19]), der in der Auffassung Thieles hinsichtlich der hypothetischen Zwischenprodukte nur eine Komplizierung erblickt, der Ansicht, daß beobachtete 1,2-Additionen sich in allen Fällen durch die Annahme einer primären 1,4-Addition erklären ließen [20]).

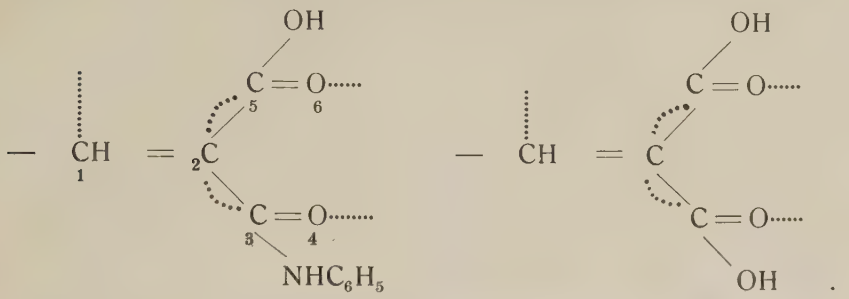
Staudinger und Kon [21]) haben weiterhin festgestellt, daß das Carbonyl der Säureamide die Carbonyle der freien Säuren und Ester an Reaktionsfähigkeit übertrifft. Während z. B. die Reaktion von Diphenylketen mit Zimtsäuremethylester innerhalb einer Stunde eine Ausbeute von 1,3% liefert, ist die entsprechende Zahl für Zimtsäuredimethylamid 11,4%.

Nun geht nach den genannten Autoren [22]) der gegenseitige Einfluß, den die aktiven Atome in konjugierten Systemen ausüben, so weit, daß die Additionsfähigkeit bei beiden Atomen vergrößert oder verringert wird, wenn die Additionsfähigkeit des einen Atoms durch Substituenten erhöht oder geschwächt wird.

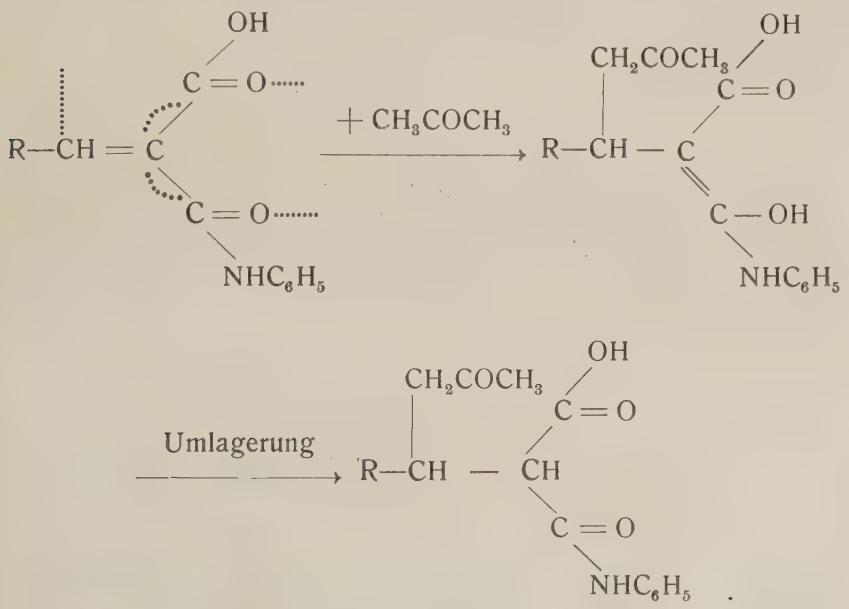
Demnach würde sich in dem Anilid der o-Oxybenzalmalonsäure der Einfluß des Anilinrestes nicht nur auf das benachbarte

17) A. **320**, 66 usf. (1901).
18) A. **401**, 263 usf. (1913).
19) A. **320**, 71 usf. (1901).
20) Staudinger, B. **42**, 4251 (1909).
21) A. **384**, 119 (1911); A. **387**, 254 (1902).
22) Staudinger und Kon, A. **384**, 54 (1911).

O-Atom, sondern auch auf das C-Atom 1 auswirken, und es lassen sich die freien Partialvalenzen dieses Systems neben demjenigen der Benzalmalonsäure rein schematisch folgendermaßen andeuten:

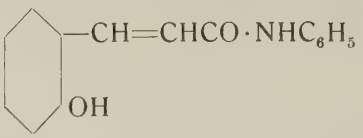


Im Sinne von Thiele und von Staudinger wäre also die Anlagerung von Aceton an das Monoanilid der o-Oxybenzalmalonsäure durch folgendes Schema auszudrücken:



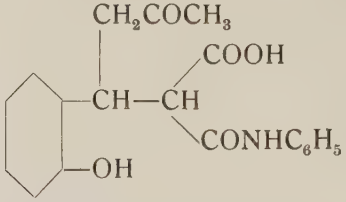
Die Abgabe von Kohlendioxyd aus dem durch Anlagerung von Aceton entstandenen Produkt ist als die letzte Phase der Reaktion aufzufassen. Fände die Abspaltung von Kohlendioxyd vor der An-

lagerung des Acetons statt, so müßte sich Aceton auch an das Kumarinsäureanilid (vgl. Seite 13)

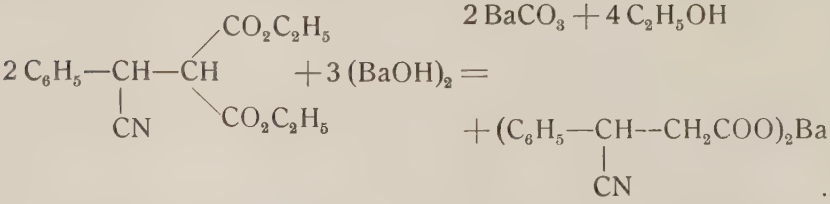


unmittelbar anlagern. Eine solche Reaktion findet aber, wie bereits bemerkt wurde, unter den gewählten Bedingungen nicht statt.

Untersuchungen von Hjelt[23]) haben ergeben, daß substituierte Malonsäuren um so leichter Kohlendioxyd abspalten, je negativer der Substituent ist. Benzalmalonsäure zersetzt sich beim Kochen ihrer wässrigen oder alkoholischen Lösung. Man kann daher erwarten, daß die durch Addition von Aceton an das Monoanilid der o-Oxybenzalmalonsäure entstandene δ-Ketodicarbonsäure



sich noch leichter zersetzt, denn durch die Anlagerung von Aceton wird der saure Charakter des Substituenten erhöht. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Cyanbenzylmalonsäure. Während der Ester dieser Säure beständig ist, tritt bei der Verseifung[24]) desselben mit Bariumhydroxyd Zerfall ein nach der Gleichung:

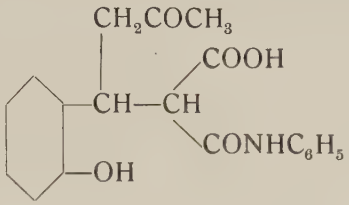


Daß ferner aromatische Basen die Entwicklung von Kohlendioxyd aus Dicarbonsäuren begünstigen, ist eine seit langem bekannte Tatsache. So wird Acetondicarbonsäure durch Anilin quantitativ

23) B. **27**, 1178 (1894).
24) Bredt und Kallen, A. **293**, 343 (1896).

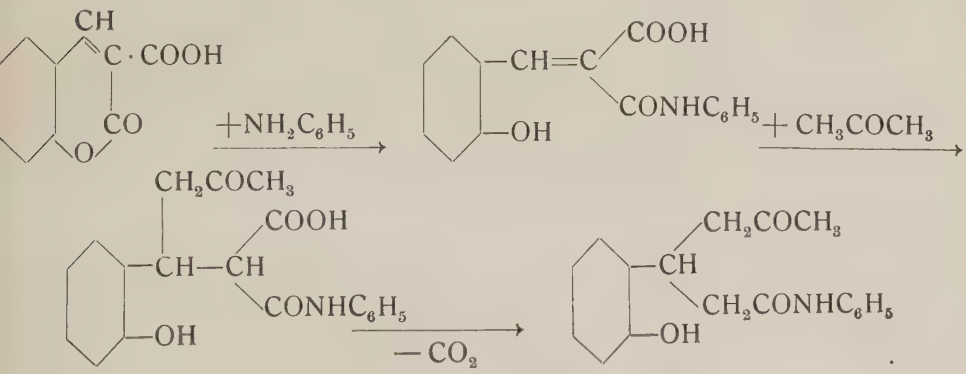
in Aceton und CO_2 zerlegt [25]). Succinyldiessigsäure zersetzt sich unter der katalytischen Wirkung von Anilin ebenfalls [26]). Die Abspaltung von CO_2 aus 1-Oxy-4-chlor-naphtoesäure wird gleichfalls durch Zusatz geringer Mengen Anilin begünstigt [27]). Knoevenagel [28]) stellte fest, daß bei Malonsäurederivaten die Kohlensäureabgabe durch aromatische Basen erleichtert und die Zersetzungstemperatur stark herabgesetzt wird.

Im vorliegenden Falle begünstigen sowohl der saure Charakter des Substituenten wie auch die Gegenwart von Anilin die Abspaltung von CO_2, so daß die spontane Zersetzung des Additionsproduktes



verständlich erscheint.

Rückblickend können wir nunmehr für den Gesamtablauf der Reaktion zwischen Kumarincarbonsäure, Anilin und Aceton das folgende Schema aufstellen:



Es ist bereits darauf hingewiesen worden, daß das Endprodukt dieser Reaktion, das Anilid der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-butter-

25) Willstätter und Pfannenstiel, A. **422**, 6 (1921).
26) Willstätter und Pfannenstiel, A. **422**, 14 (1921).
27) Reißert, B. **44**, 866 (1911).
28) B. **31**, 2605 (1899).

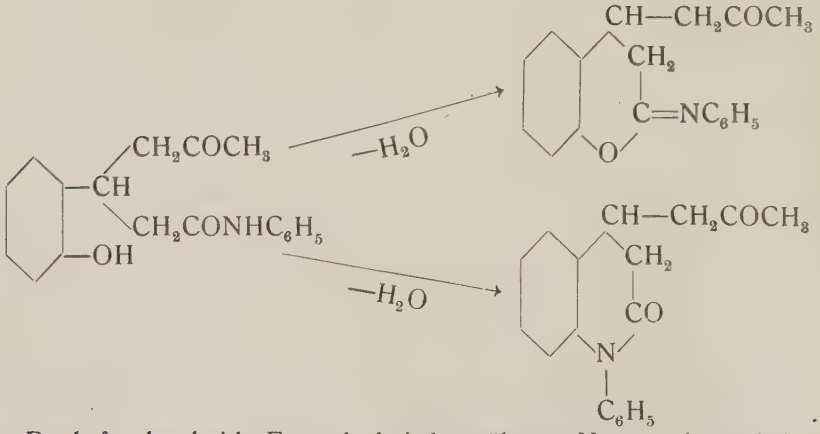
säure (Substanz I), gegen Säuren sehr empfindlich ist und unter Abspaltung von Wasser in eine Verbindung übergeht, die bei 126° schmilzt und die Zusammensetzung $C_{18}H_{17}O_2N$ (Substanz II) hat.

Schon beim Umkristallisieren der Substanz I findet zum Teil diese Umwandlung statt. Das umkristallisierte Material schmilzt unscharf, und mit Chloroform läßt sich aus ihm die Substanz II extrahieren.

Empfindlicher noch als das β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure-anilid (Substanz I) ist das analoge, aus Kumarincarbonsäure, Anilin und Methyläthylketon entstehende Produkt. Das hochschmelzende Säureanilid geht beim Umkristallisieren restlos in eine niedriger schmelzende Verbindung über, welche ein Homologes der Substanz II vom Schmelzpunkt 126° ist.

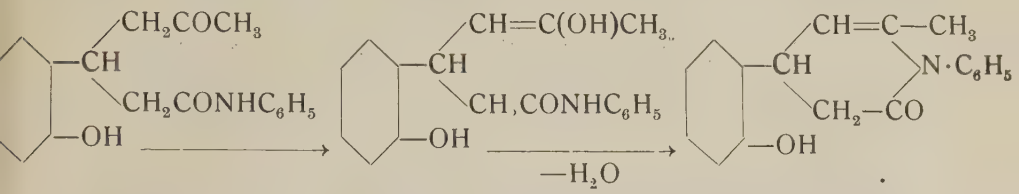
Ebenso leicht spalten das Phenetidid, Anisidid, p-Chlor-anilid und die m- und p-Toluidide der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure Wasser ab. Diese Produkte konnten überhaupt nicht in kristalliner Form isoliert werden, sondern nur die dem Stoff vom Schmelzpunkt 126° (Substanz II) entsprechenden, um 1 Mol. H_2O ärmeren Verbindungen.

Es wurde zunächst angenommen, daß diese Verbindungen durch Wasserabspaltung zwischen dem phenolischen Hydroxyl und der Arylamidgruppe entstanden wären. Demnach konnten für die aus der Substanz I entstandene Substanz II vom Schmelzpunkt 126° folgende Formeln in Frage kommen:

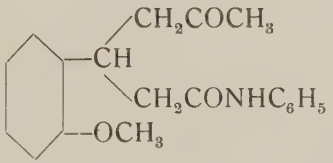


Doch fanden beide Formeln bei der näheren Untersuchung keine Bestätigung. Die Verbindung $C_{18}H_{17}O_2N$ reagiert nicht mit p-Nitrophenylhydrazin oder Semicarbazid, d. h. die Carbonylgruppe verschwindet bei der Wasserabspaltung.

Es kam als zweite Möglichkeit, im Anschluß an analoge Arbeiten von Barat [29]), eine Wasserabspaltung zwischen der Anilid- und der Carbonylgruppe in Frage:

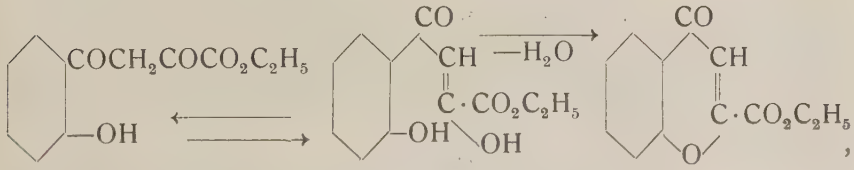


Aber auch diese Annahme ließ sich nicht aufrechterhalten, denn die Substanz II ist unlöslich in Laugen. In alkoholischer Kalilauge löst sich die Substanz zwar auf, kristallisiert aber beim Erkalten der Lösung wieder unverändert aus. Die Verbindung enthält also keine phenolische Hydroxylgruppe. Daß sich die ursprünglich vorhandene Hydroxylgruppe an der Wasserabspaltung beteiligt, war auch daraus zu folgern, daß der Methyläther des Anilids



bei der Einwirkung von Säuren nicht verändert wird.

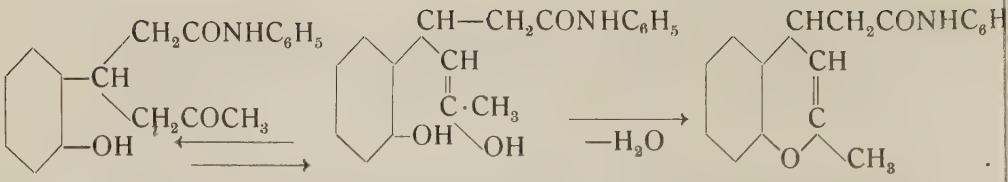
Noch eine dritte Möglichkeit war gegeben, nämlich eine intramolekulare Kondensation zwischen dem phenolischen Hydroxyl und der Carbonylgruppe. Eine Reaktion solcher Art liegt vor in der Umwandlung des o-Oxybenzoyl-brenztraubensäure-äthylesters in Chromon-2-carbonsäureester [30]):



die gleichfalls unter dem Einfluß von Salzsäure erfolgt.

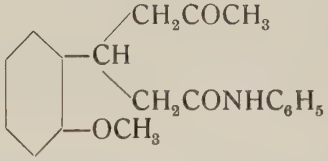
Für die Wasserabspaltung aus dem β-(o-Oxyphenyl)-γ-acetobuttersäure-anilid würde entsprechend folgendes Schema gelten:

29) C. 1930, II, 1226.
30) Heywang und v. Kostanecki, B. 35, 2887 (1902).



Das Produkt wäre ein Chromenderivat. Der Sauerstoff enthaltende Ring in diesem System ist nach Dianin [31]) gegen Alkalien äußerst beständig.

Es wurde daher versucht, die Säureanilidgruppe zu verseifen. Während sich aber das Anilid der β-(o-Methoxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure

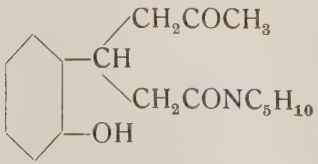


mit wässrigen Alkalien zur β-(o-Methoxyphenyl-γ-aceto-buttersäure verseifen läßt, verändert sich die Substanz II auch bei mehrstündigem Kochen mit Natronlauge oder Natriumäthylat nicht.

Kochen mit Salzsäure oder Erhitzen mit Salzsäure im Einschlußrohr führte zu harzigen, undefinierbaren Produkten. Wurde die Substanz II mit kalter rauchender Salzsäure behandelt, so resultierte eine bei etwa 95° schmelzende Verbindung, welche, wie die Analyse ergab, aus dem Ausgangsstoff plus ½ Mol. Chlorwasserstoff bestand. Dieses Produkt ist sehr unbeständig und zerfällt an der Luft wieder in die Komponenten.

Auf Grund der Unmöglichkeit, die Substanz II vom Schmelzpunkt 126° zu verseifen, mußte angenommen werden, daß auch die Säureanilidgruppe der Substanz I bei der Wasserabgabe verändert wird, also an der Wasserabspaltung beteiligt ist.

Für diese Annahme sprach auch das Verhalten des Piperidids der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure:

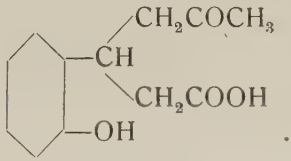


31) C. 1915, I, 1063.

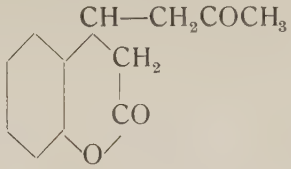
Während alle durch Einwirkung primärer Amine gebildeten Arylamide der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure leicht Wasser abspalten, verändert sich das Piperidid auch beim Kochen mit Säuren nicht. Die Gegenwart eines freien Wasserstoffatoms am Stickstoff ist also mit eine Vorbedingung für die Wasserabspaltung.

Aus allen angeführten Tatsachen folgt, daß die Abgabe von Wasser aus dem Anilid der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure sich unter Beteiligung von drei Gruppen vollzieht, nämlich der phenolischen Hydroxylgruppe, des Carbonyls und der Säureanilidgruppe.

Einen Einblick in den Mechanismus der Wasserabspaltung vermittelte schließlich die nähere Untersuchung der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure (Substanz IV):



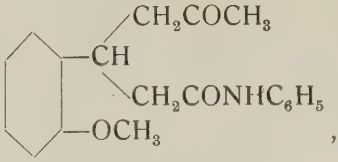
Bei der Destillation der Substanz I, des β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure-anilids, entsteht, wie gezeigt wurde, das Lacton der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure (Substanz III):



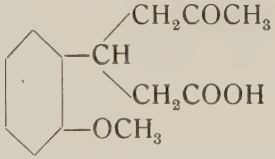
das bei 65° schmilzt. Dieses Lacton läßt sich mit Alkalien leicht verseifen. Als aber versucht wurde, die erhaltene β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure (Substanz IV) durch Salzsäure in das ursprüngliche Lacton zurück zu verwandeln, gelang dies nicht. Es wurde eine neue, bei 148° schmelzende, carboxylfreie Substanz erhalten. Auch diese Verbindung war, wie aus ihrer Bruttoformel $C_{12}H_{12}O_3$ hervorgeht, durch Wasserabspaltung aus der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure entstanden. Sie besaß aber im Gegensatz zu dem Lacton (Substanz III) keine Carbonylgruppe, denn sie reagierte weder mit p-Nitrophenylhydrazin noch mit Semicarbazid. Auch das phenolische Hydroxyl ließ sich nicht mehr nachweisen.

Die Dinge liegen hier in allem so wie bei der Substanz II, die durch Wasserabspaltung aus der Substanz I entsteht, d. h. an der Bildung der Verbindung vom Schmelzpunkt 148° aus der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure beteiligen sich alle drei reaktionsfähigen Gruppen: die Carbonyl- und Carboxylgruppe, sowie das phenolische Hydroxyl.

Es ist bemerkenswert, daß, gleich dem Verhalten des Methyläthers der Substanz I

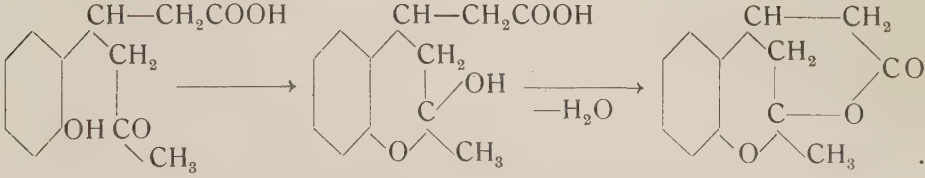


der Methyläther der Säure IV



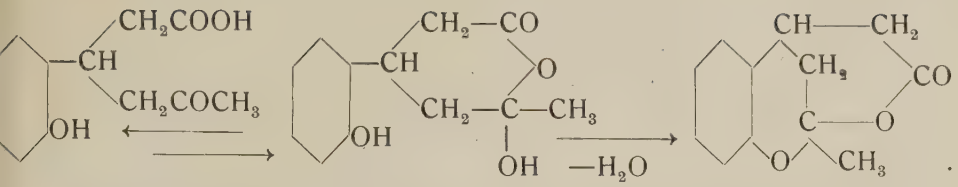
durch analoge Behandlung mit Salzsäure nicht verändert wird. Hier wie dort tritt also Wasserabspaltung nur ein, wenn ein freies phenolisches Hydroxyl vorhanden ist.

Für die Abspaltung von Wasser aus der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure kann einmal das folgende Schema aufgestellt werden:



Danach würde durch Wanderung des Wasserstoffatoms der phenolischen Hydroxylgruppe zum Carbonyl Ringschluß eintreten und eine δ-Oxysäure entstehen, die unter dem Einfluß der Salzsäure Wasser abspaltet und in das Lacton der (2-Methyl-2-oxy-chroman)-essigsäure-(4) übergeht.

Andererseits läßt sich die Entstehung des gleichen Produktes folgendermaßen formulieren:

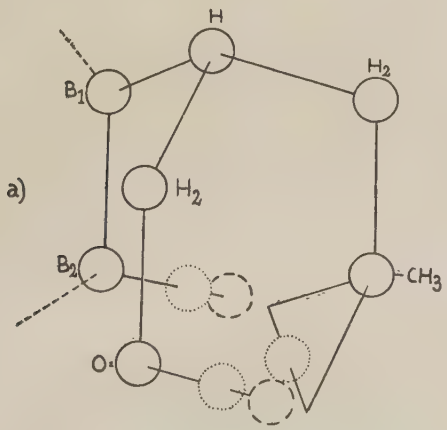


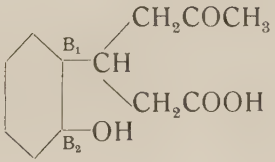
Hiernach tritt primär Umlagerung in die Lactolform [32]) der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure ein. Sekundär erfolgt Wasserabspaltung unter Beteiligung des phenolischen Hydroxyls und der Hydroxylgruppe der Lactolform der Säure.

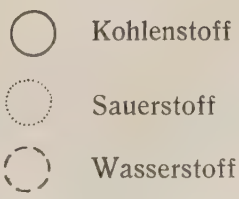
Modellbilder.

a) Ketoform der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure.
b) Lactolform der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure.
c) Lacton der (2-Methyl-2-oxy-chroman)-essigsäure-(4).

Der Benzolring ist fortgelassen, man muß ihn sich in B_1 und B_2 angesetzt denken.

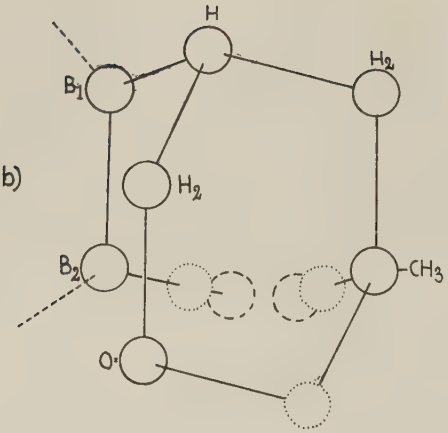


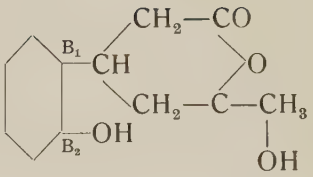




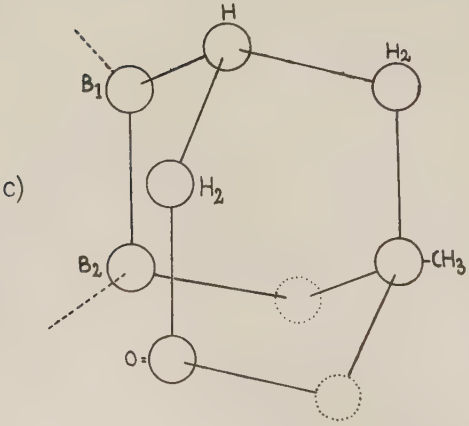
32) Die Bezeichnung ist von Qudrat-I-Khuda, Soc. 1929, 202, übernommen. Meerwein, J. pr. Ch. **116**, 230 (1927) bezeichnet analog gebaute Produkte als Oxylactone.

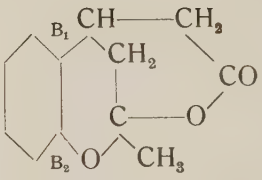
b)





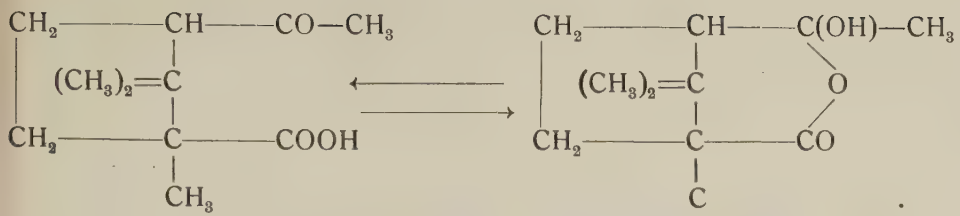
c)





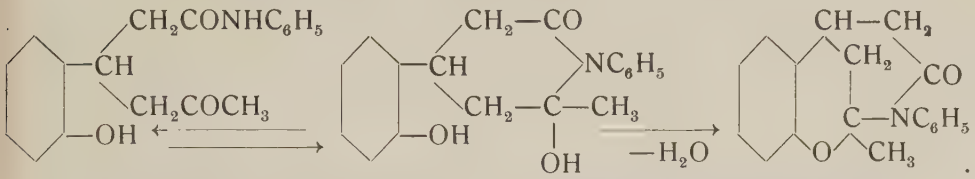
Wie am Modell zu erkennen ist, sind die Möglichkeiten für die Bildung des Lactons in beiden Fällen die gleichen. Nun ist aber bekannt, daß δ-Ketosäuren zur Keto-lactolautomerie neigen. Beispielsweise reagiert γ-Aceto-β, β-dimethylbuttersäure unter gewissen Bedingungen in der Lactolform [33]). Bei der 5-Aceto-1, 1, 2-trimethyl-cyclopentan-carbonsäure-(2) gelang es Qudrat-I-Khuda [34]), beide Formen zu isolieren:

33) Qudrat-I-Khuda, Soc. 1929, 202; C. 1929, I, 1802.
34) Soc. 1930, 211; C. 1930, I, 2731.



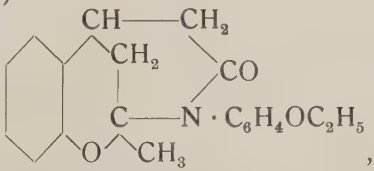
Man wird daher nicht fehlgehen, wenn man sich für das zweite Reaktionsschema entscheidet, zumal ein Analogiefall für die Wanderung des Wasserstoffatoms, wie ihn das erste Schema voraussetzt, nicht aufgefunden werden konnte.

Die Bildung der Substanz II aus der Substanz I vollzieht sich zweifellos in analoger Weise, und es kann nunmehr für den Mechanismus dieser Reaktion das folgende Schema aufgestellt werden:

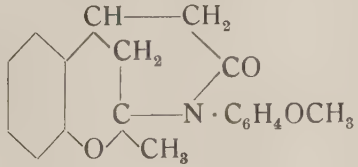


Das gebildete Produkt hat den Charakter eines Lactams und ist als Lactam der (2-Methyl-2-phenylamino-chroman)-essigsäure-(4) zu bezeichnen.

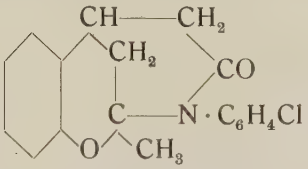
Entsprechend zusammengesetzt und zu benennen sind die auf Seite 20 erwähnten Homologen der Substanz II. Es sind dies das aus dem Phenetidid der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure entstehende Lactam der [2-Methyl-2-(p-äthoxyphenylamino)-chroman]-essigsäure-(4)



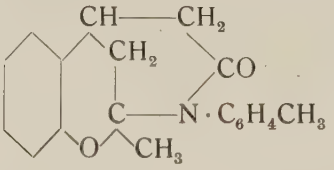
das aus dem Anisidid gebildete Lactam der [2-Methyl-2-(p-methoxyphenylamino)-chroman]-essigsäure-(4)



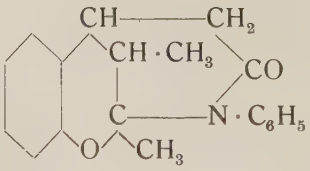
ferner das aus dem p-Chloranilid entstehende Lactam der [2-Methyl-2-(p-chlor-phenylamino)-chroman]-essigsäure-(4)



und die aus dem m- und p-Toluidid resultierenden Lactame der [2-Methyl-2-(m-methylphenylamino)-chroman]-essigsäure-(4) respektive [2-Methyl-2-(p-methylphenylamino)-chroman]-essigsäure-(4)

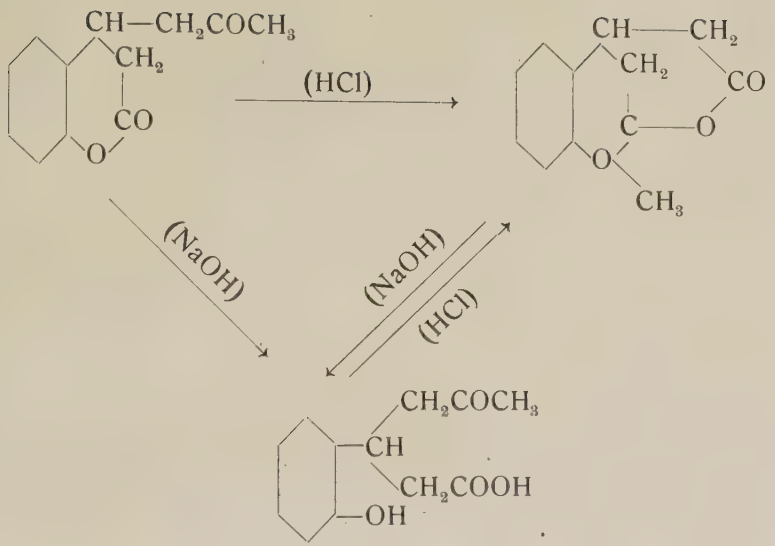


Ein weiteres Homologes ist das aus Kumarincarbonsäure, Anilin und Methyläthylketon entstandene Produkt vom Schmelzpunkt 161—162°, dem folgende Formel zukommt:

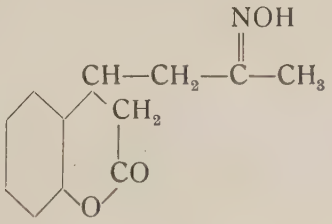


Abschließend sei noch auf die Beziehungen hingewiesen, die zwischen dem Lacton der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure, dem Lacton der (2-Methyl-2-oxy-chroman)-essigsäure-(4) und der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure bestehen.

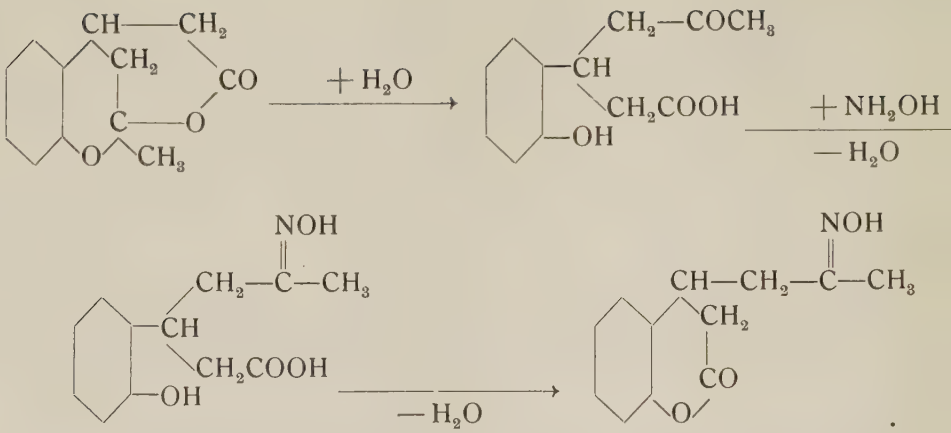
Das Lacton der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure (Substanz III) wird durch Einwirkung von Säuren in das Lacton der (2-Methyl-2-oxy-chroman)-essigsäure-(4) umgelagert, das seinerseits, wie die Substanz III, mit Laugen in die β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure übergeführt wird. Die Beziehungen der drei Verbindungen untereinander veranschaulicht folgendes Schema:



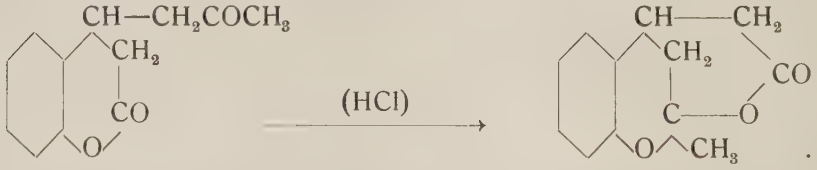
Alle drei Substanzen liefern beim mehrstündigen Kochen mit einer wäßrig-alkoholischen Hydroxylaminlösung, der einige Tropfen Essigsäure zugesetzt sind, das Oxim des Lactons der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure:



Die Entstehung desselben aus dem Lacton der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure bedarf keiner Erläuterung. Hingegen muß man hinsichtlich der Bildung des Oxims aus dem Lacton der (2-Methyl-2-oxy-chroman)-essigsäure-(4), das unter den üblichen Bedingungen weder mit p-Nitrophenylhydrazin noch mit Semicarbazid reagiert, primär Verseifung annehmen, so daß für die Reaktion das folgende Schema gilt:



Die Wasserabspaltung zwischen der Carboxylgruppe und dem phenolischen Hydroxyl tritt also nur ein, wenn die Bildung der Lactolform der Säure durch Substitution des Carbonyl-Sauerstoffatoms unmöglich gemacht wird. Es ist früher gezeigt worden, daß das Lacton der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure leicht in das Lacton der (2-Methyl-2-oxy-chroman)-essigsäure-(4) übergeführt werden kann:



Die oben beschriebene Reaktion zeigt, daß ungekehrt auch die Umwandlung der Chromanverbindung in ein Derivat des Dihydrokumarins möglich ist, so daß Zweifel an der Richtigkeit der Konstitutionsformeln nicht bestehen können.

a

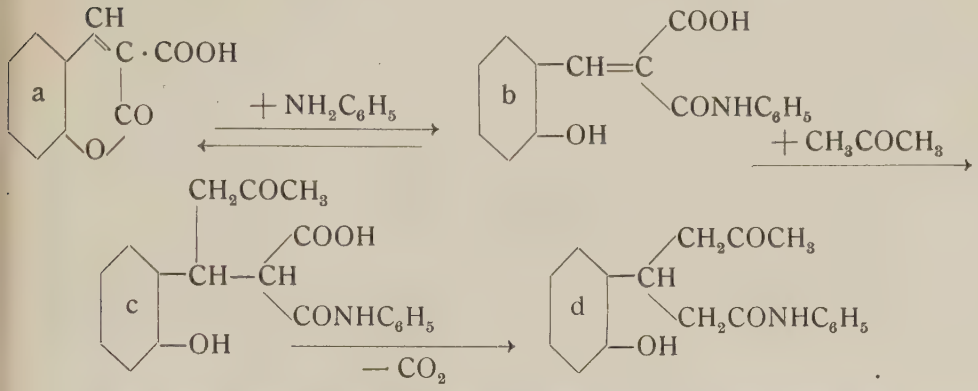
-(4).

Zusammenfassung.

(Vergleiche die vorstehende Tabelle.)

Aus Salicylaldehyd, Malonsäure und Anilin entsteht in alkoholischer Lösung das Anilinsalz der Kumarincarbonsäure. In acetonischer Lösung wandelt sich das Salz spontan in die Substanz I um, was durch Abbau und Synthese bewiesen wurde.

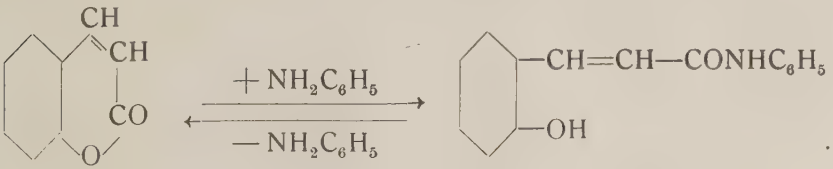
Die Reaktion spielt sich in drei Phasen ab:



Zunächst erfolgt Öffnung des Lactonringes der Kumarincarbonsäure unter Bildung des Monoanilids der o-Oxybenzalmalonsäure (b). An die durch das System gekreuzter Doppelbindungen bedingte, sehr aktive C=C Doppelbindung lagert sich in der zweiten Phase Aceton an. Aus dem nicht isolierbaren Produkt c spaltet sich in der dritten Phase Kohlendioxyd ab, und es resultiert das Anilid der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure (d).

In analoger Weise verläuft die Reaktion bei Anwendung von Phenetidin, Anisidin, p-Chloranilin, m- und p-Toluidin und Piperidin an Stelle von Anilin sowie von Methyläthylketon an Stelle von Aceton.

Kumarin selbst reagiert mit Anilin und Aceton in der angegebenen Weise nicht. Die Reaktion führt nur zu einem Gleichgewicht im Sinne folgenden Schemas:



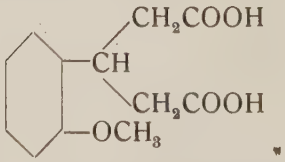
Daß hier keine Addition von Aceton erfolgt, wird damit begründet, daß die Aktivität der C=C Doppelbindung in dem Kumarinsäureanilid schwächer ist als in dem Anilid der o-Oxybenzalmalonsäure (b).

Die primären Arylamide der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure spalten leicht ein Mol Wasser ab und gehen in Verbindungen vom Typus der Substanz II über, die keinen Phenol- oder Ketoncharakter mehr besitzen. An dieser Wasserabspaltung beteiligen sich gleichzeitig die phenolische Hydroxylgruppe, die Carbonylgruppe und das an den Stickstoff gebundene Wasserstoffatom.

In analoger Weise verläuft die Wasserabspaltung bei der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure (Substanz IV). Hier ist außer der Carbonylgruppe und dem phenolischen Hydroxyl auch die Carboxylgruppe an der Reaktion beteiligt. Aus den Beobachtungen geht hervor, daß sich die δ-Ketosäure (Substanz IV) — das gilt mutatis mutandis auch für die Substanz I — vor der Wasserabspaltung in die Lactolform IVa (bzw. Ia) umlagert.

Verhindert man, z. B. durch Oximierung, die Bildung der Lactolform der Säure, so läßt sich Ringschluß zum entsprechenden Dihydrokumarin (Substanz IIIa) bewirken, welches übrigens auch unter geeigneten Bedingungen aus der Substanz V durch Umlagerung gewonnen werden kann.

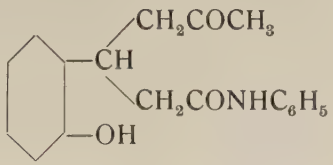
Die durch Abbau aus der Substanz I gewonnene Substanz IV wurde methyliert und der erhaltene Methyläther durch Oxydation in die β-(o-Methoxyphenyl)-glutarsäure übergeführt:



Letztere wurde, ausgehend vom o-Methoxybenzaldehyd und Malonester synthetisiert, womit auch der Beweis für die Struktur der übrigen Verbindungen geliefert ist.

Experimenteller Teil.

β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure-anilid:

I 

Das als Ausgangsmaterial benutzte kumarincarbonsaure Anilin wurde wie folgt[1]) dargestellt:

Zu dem erkalteten Gemisch aus 95 g Anilin und 122 g Salicylaldehyd wird eine Lösung von 110 g Malonsäure in 500—600 g Alkohol gefügt. Die braune Lösung erstarrt nach einigen Stunden zu einem festen Kristallbrei, der abgesaugt und mit Aether solange gewaschen wird, bis er rein weiß erscheint. Das entstandene kumarincarbonsaure Anilin schmilzt bei 159—160°.

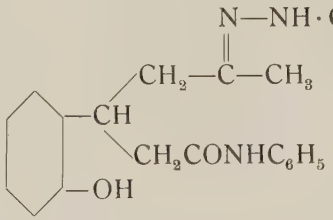
200 g desselben werden in einem 3 Liter fassenden Rundkolben mit 1 Liter Aceton übergossen. Das Gemisch läßt man bei Zimmertemperatur stehen. Innerhalb von 2—3 Tagen geht die Substanz in Lösung, wobei Kohlensäureblasen aus der Flüssigkeit aufsteigen. Wenn die Substanz völlig gelöst ist, erwärmt man die gelbe, grünlich fluoreszierende Lösung noch 4 Stunden auf dem Wasserbade und destilliert alsdann das überschüssige Aceton ab. Der zähflüssige, kumarinähnlich riechende Rückstand wird in eine Porzellanschale gebracht, mit 10 ccm abs. Alkohol versetzt und so lange mit einem Glasstabe gerieben, bis sich einige Kristalle gebildet haben. Sodann werden weitere 100—150 ccm abs. Alkohol hinzugefügt. Unter häufigem Umrühren erstarrt das Gemisch innerhalb von 12 Stunden zu einem kristallinen Brei, der abgesaugt und so lange mit Alkohol und Aether gewaschen wird, bis die Kristalle rein weiß erscheinen. Die unter dem Mikroskop erkennbaren farblosen, länglichen Prismen des entstandenen β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure-anilids schmelzen bei 176°. Aus dem Filtrat scheiden sich nach 2—3 Tagen noch weitere, nicht unerhebliche Mengen Substanz ab, so daß eine Ausbeute von 60—65% erreicht wird.

1) Th. Boehm, Arch. Ph. u. B. Ph. Ges., 1929, 712.

0,1122 g Sbst.: 0,3000 CO_2, 0,0643 H_2O.
0,0916 g Sbst.: 3,8 ccm N (20°, 768 mm).
$C_{18}H_{19}O_3N$(297,16). Ber.: C 72,69, H 6,44, N 4,71.
Gef.: C 72,92, H 6,41, N 4,88.

Das Anilid ist in Wasser, Benzol, Aether, Schwefelkohlenstoff und Chloroform praktisch unlöslich. Aus der heißen Lösung in Alkohol, Aceton oder Essigsäure kristallisiert ein Produkt aus, dessen Schmelzpunkt unscharf ist und einige Grade tiefer liegt als der des Ausgangsstoffes. Natronlauge löst das Anilid in der Hitze ziemlich schnell mit gelber Farbe, kalte Lauge erst nach mehreren Stunden. Bei der Neutralisation fällt das Anilid wieder unverändert aus.

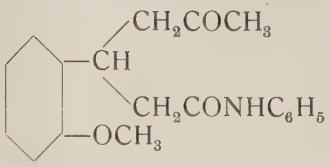
p-Nitrophenylhydrazon des Anilids:

II 

Die Verbindung wird dargestellt, indem zu einer Lösung von 1,5 g des Anilids in 30 ccm Alkohol die äquivalente Menge p-Nitrophenylhydrazin, gelöst in 50prozentiger Essigsäure, gegeben wird. Nach einigen Stunden scheidet sich auf Wasserzusatz eine braune, amorphe Masse ab, welche auf Ton abgepreßt und mit Chloroform gewaschen wird. Das resultierende braune Pulver läßt sich aus Alkohol umkristallisieren, wodurch man gelbe Prismen vom Schmelzpunkt 193 – 194° erhält.

0,1126 g Sbst.: 12,4 ccm N (21°, 765 mm).
$C_{24}H_{24}O_4N_4$(432,22). Ber.: N 12,96.
Gef.: N 12,87.

β-(o-Methoxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure-anilid:

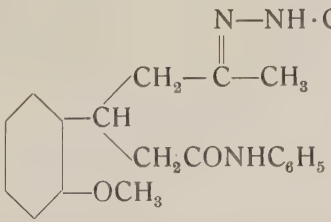
III 

14,8 g β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure-anilid werden in 80 ccm 5prozentiger Natronlauge unter Erwärmen auf dem Wasserbade gelöst und nach dem Erkalten mit 12—13 g Dimethylsulfat so lange geschüttelt, bis die gelbe Farbe der Lösung verschwunden ist. Die sich abscheidende, harzige Masse wird abfiltriert, mehrmals mit verdünnter Natronlauge gewaschen und auf Ton abgepreßt. In möglichst wenig Chloroform gelöst, resultieren nach Zusatz von Petroläther bis zur Trübung Kristalle, die bei 97° unscharf schmelzen. Durch Umkristallisation aus Chloroform oder Schwefelkohlenstoff erhält man lange, dünne, farblose Prismen vom Schmelzpunkt 104—105°. Die Ausbeute beträgt 15 g = 85% der Theorie.

0,2249 g Sbst.: 0,6029 CO_2, 0,1379 H_2O.
0,1865 g Sbst.: 7,75 ccm N (23°, 757 mm).
$C_{19}H_{21}O_3N$(311,18). Ber.: C 73,27, H 6,80, N 4,50.
Gef.: C 73,11, H 6,86, N 4,77.

Die Verbindung ist in Wasser unlöslich, in Alkalien erst nach längerem Kochen, wobei Verseifung zur β-(o-Methoxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure (XIV) stattfindet. Das β-(o-Methoxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure-anilid löst sich in Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Alkohol, Essigsäure und Benzol leicht, in Aether und Essigester schwer.

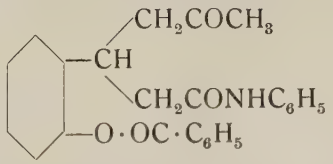
p-Nitrophenylhydrazon:

IV 

Das aus verdünnter Essigsäure kristallisierende p-Nitrophenylhydrazon des β-(o-Methoxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure-anilids schmilzt bei 184—185°.

0,1332 g Sbst.: 14,15 ccm N (18°, 760 mm).
$C_{25}H_{26}O_4N_4$(446,24). Ber.: N 12,56.
Gef.: N 12,46.

β-(o-Benzoyloxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure-anilid:

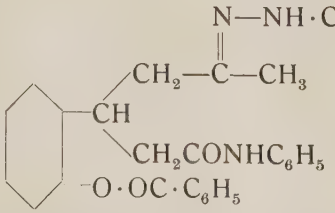
V 

3 g β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure-anilid werden mit 4 ccm 15prozentiger Natronlauge + 20 ccm Wasser auf dem Wasserbade bis zur klaren Lösung erwärmt. Die gelbe, erkaltete Lösung wird mit 4 g Benzoylchlorid geschüttelt, wobei sich eine harzige Masse abscheidet, die mit Aether aufgenommen wird. Den nach dem Verdunsten des Aethers erhaltenen Rückstand löst man in Benzol, behandelt die Lösung mit Kohle und filtriert. Aus dem Filtrat scheidet sich nach Zusatz von Petroläther die Benzoylverbindung in gut ausgebildeten, farblosen Prismen vom Schmelzpunkt 133—134° aus. Die Ausbeute beträgt rund 80%.

0,2628 g Sbst.: 0,7201 CO_2, 0,1380 H_2O.
0,1394 g Sbst.: 4,5 ccm N (27°, 756 mm).
0,1552 g Sbst.: 16,2344 g Benzol; d = 0,115.
$C_{25}H_{23}O_4N$. Ber.: Mol.Gew. 401,19, C 74,78, H 5,78, N 3,49.
Gef.: Mol.Gew. 424, C 74,73, H 5,88, N 3,69.

Die Substanz ist leicht löslich in warmem Benzol, Alkohol und Aceton.

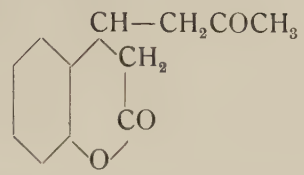
p-Nitrophenylhydrazon:

VI 

1 g des β-(o-Benzoyloxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure-anilids, gelöst in 15 ccm 50prozentiger Essigsäure, wird mit der äquivalenten Menge p-Nitrophenylhydrazin versetzt. Nach eintägigem Stehen in der Kälte resultiert das bei 178—179° schmelzende p-Nitrophenylhydrazon.

0,1044 g Sbst.: 9,2 ccm N (20°, 752 mm).
$C_{31}H_{28}O_5N_4$ (536,25). Ber.: N 10,43.
Gef.: N 10,16.

β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure-lacton:

VII 

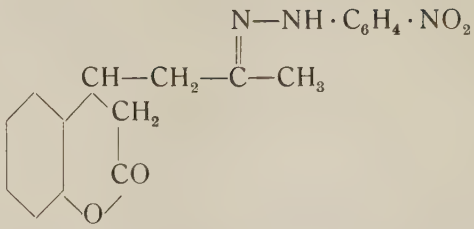
Ein 150 ccm Claisenkolben wird mit 50 g β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure-anilid beschickt und ohne Siedekapillare unter vermindertem Druck vorsichtig erhitzt bis die Substanz, die dabei heftig schäumt, geschmolzen ist. Hierbei gehen geringe Mengen Wasser und Anilin in die Vorlage, die nicht gekühlt wird, über. Sodann führt man die Siedekapillare ein und erhitzt bei 14 mm Druck weiter. Zwischen 85—90° destilliert zunächst Anilin, dann bei 152—155° Kumarin in geringer Menge über. Das Thermometer steigt nunmehr schnell auf 200°. Nach dem Wechsel der Vorlage wird die Fraktion von 200—235° aufgefangen und der nochmaligen Destillation unterworfen.

Bei der Fraktionierung des zwischen 200 und 235° übergehenden Hauptanteiles erhält man als Vorlauf 1—2 g Kumarin, das in der Vorlage sofort kristallinisch erstarrt. Die Hauptfraktion ist ein zwischen 218–225° (11 mm) destillierendes Öl von schwachgelber Farbe, das in der Kälte langsam zu großen, farblosen Prismen erstarrt. Schneller kann man das Öl durch Anreiben mit einigen Tropfen abs. Alkohols zur Kristallisation bringen. Die Kristalle schmelzen bei 65°. Die Ausbeute beläuft sich auf 28 bis 29 g = rund 85% der Theorie.

0,1120 g Sbst.: 0,2890 CO_2, 0,0592 H_2O.
0,2005 g Sbst.: 15,0400 g Benzol; d = 0,327.
$C_{12}H_{12}O_3$. Ber.: Mol.Gew. 204,10, C 70,55, H 5,93.
Gef.: Mol.Gew. 208, C 70,37, H 5,91.

Das Lacton löst sich leicht in warmem Alkohol und Aceton. Wasser hydrolysiert nach längerem Stehen in der Kälte langsam, beim Kochen ziemlich schnell zur Säure. In warmer Natronlauge wird das Lacton sofort zur β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure verseift.

p-Nitrophenylhydrazon:



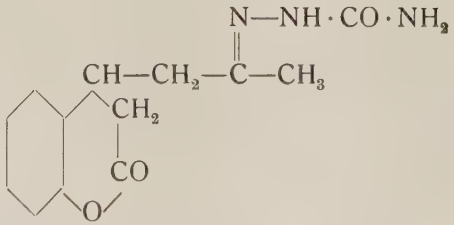
VIII

Diese und die folgenden Verbindungen des Lactons sind in der üblichen Weise leicht darstellbar.

Das p-Nitrophenylhydrazon hat den Schmelzpunkt 141°.

0,1039 g Sbst.: 11,1 ccm N (18°, 758 mm).
$C_{18}H_{17}O_4N_3$(339,16). Ber.: N 12,39.
Gef.: N 12,50.

Semicarbazon:

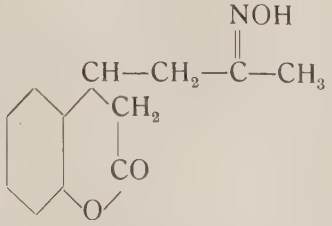


IX

Das Semicarbazon schmilzt bei 184°.

0,1080 g Sbst.: 14,5 ccm N (17°, 758 mm).
$C_{13}H_{15}O_3N_3$(261,14). Ber.: N 16,09.
Gef.: N 15,76.

Oxim des Lactons:

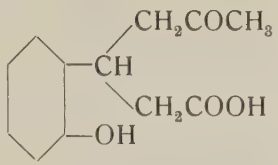


X

Der Schmelzpunkt des Oxims liegt bei 197—198°.

0,1170 g Sbst.: 6,5 ccm N (21°, 760 mm).
$C_{12}H_{13}O_3N$(219,11). Ber.: N 6,39.
Gef.: N 6,45.

β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure:

XI 

Zur Darstellung der Säure kann man erstens vom Anilid, zweitens vom Lacton der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure ausgehen.

1. In einem 1,5-Liter-Rundkolben werden 30 g β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure-anilid mit 400 ccm 7,5prozentiger Natronlauge übergossen und unter Zusatz von 10 g Zinkstaub zur Verhinderung der Oxydation 15 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Das sich hierbei abscheidende Anilin wird durch Wasserdampfdestillation entfernt. Die erkaltete Lösung säuert man mit Schwefelsäure an und schüttelt sie mit Aether aus. Nachdem die ätherische Lösung mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet ist, wird sie mit Kohle behandelt und filtriert. Der Aether hinterläßt beim Verdunsten farblose Kristalle, welche, aus Essigester umkristallisiert, zwischen 116 und 118° unter Zersetzung schmelzen. Die Ausbeute beträgt 16—17 g = rund 75% der Theorie.

2. 10 g β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure-lacton, das durch Destillation des Anilids der Säure im Vakuum gewonnen wird, kocht man mit 15prozentiger Natronlauge bis zur klaren Lösung. Die weitere Aufarbeitung erfolgt analog zur oben beschriebenen Weise. Die Ausbeute beträgt fast 90%.

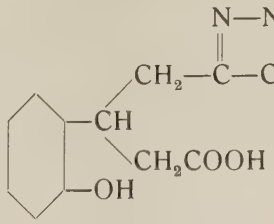
0,1450 g Sbst.: 0,3448 CO_2, 0,0821 H_2O.
$C_{12}H_{14}O_4$(222,11). Ber.: C 64,83, H 6,35.
Gef.: C 64,85, H 6,34.

Die Säure ist in Alkohol, Essigester und Aceton in der Hitze leicht löslich. Bei der Umkristallisation aus einem der Lösungsmittel muß jedoch längeres Kochen vermieden werden, da dadurch ein Teil der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure in das später zu beschreibende Lacton der (2-Methyl-2-oxy-chroman)-essigsäure-(4) (XXI) übergeführt wird. Die Löslichkeit des letzteren in Chloroform ermöglicht die Trennung beider Verbindungen. In Wasser löst sich die Säure langsam, in Natronlauge

schnell. Gießt man nach kurzem Kochen die salzsaure oder essigsaure Lösung der Säure in kaltes Wasser, so resultiert das oben genannte Lacton fast quantitativ. Dieses wird auch bei längerem Erhitzen der Säure über den Schmelzpunkt oder durch Destillation im Vakuum erhalten.

p-Nitrophenylhydrazon der Säure:

XII

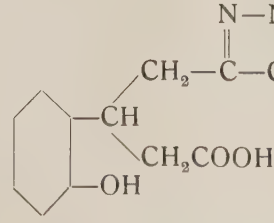


Die Verbindung wird erhalten indem man die Lösung der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure in 50prozentiger Essigsäure mit der äquivalenten Menge p-Nitrophenylhydrazin versetzt und einen Tag stehen läßt. Das Rohprodukt wird aus verdünnter Essigsäure umkristallisiert. Schmelzpunkt 165°.

0,1136 g Sbst.: 11,7 ccm N (20°, 758 mm).
$C_{18}H_{19}O_5N_3$(357,17). Ber.: N 11,77.
Gef.: N 11,97.

Semicarbazon:

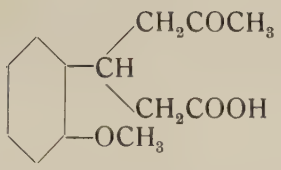
XIII



Das in der üblichen Weise erhaltene, aus Alkohol kristallisierende Semicarbazon der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure hat den Schmelzpunkt 173°.

0,1254 g Sbst.: 16,3 ccm N (19°, 759 mm).
$C_{13}H_{17}O_4N_3$(279,16). Ber.: N 15,05.
Gef.: N 15,18.

β-(o-Methoxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure:

XIV 

11 g β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure oder 10,2 g ihres Lactons (VII) werden in 185 ccm 15prozentiger Natronlauge gelöst. Zu dieser Lösung gibt man nach dem Erkalten innerhalb einer halben Stunde 35 g Dimethylsulfat unter Schütteln, wobei die Temperatur auf 50—60° steigt. Die Lösung wird nach dem Erkalten mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Die nunmehr milchige Flüssigkeit wird ausgeäthert, die ätherische Lösung getrocknet, mit Kohle behandelt und filtriert. Aus dem Filtrat scheidet sich beim Verdunsten des Aethers die β-(o-Methoxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure in großen, farblosen Prismen vom Schmelzpunkt 102—104° aus. Die Ausbeute beträgt rund 80% der Theorie.

0,1150 g Sbst.: 0,2780 CO_2, 0,0688 H_2O.
$C_{13}H_{16}O_4$(236,13). Ber.: C 66,06, H 6,83.
Gef.: C 65,93, H 6,70.

β-(o-Methoxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure ist in Chloroform leicht löslich. Ferner löst sie sich in Alkohol, Benzol, Aceton, Essigester und Wasser beim Erwärmen. Die Verbindung verändert sich nicht bei der Behandlung mit Säuren.

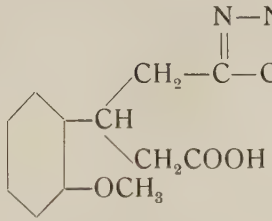
Die Substanz kann auch aus dem entsprechenden Anilid (III) durch Verseifung mit Natronlauge erhalten werden. Zu diesem Zwecke übergießt man 5 g desselben in einem 500-ccm-Rundkolben mit 200 ccm 15prozentiger Natronlauge und kocht die Mischung zwei Tage lang am Rückflußkühler, wobei allmählich Lösung erfolgt. Die Lösung wird angesäuert und mit Aether extrahiert. Die weitere Aufarbeitung geschieht in der üblichen Weise.

Der Aethylester der β-(o-Methoxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure, ein bei 200—205° (14 mm) siedendes Öl, ist durch Einleiten von Salzsäuregas in die abs. alkoholische Lösung der β-(o-Methoxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure leicht darstellbar.

0,1576 g Sbst.: 0,3927 CO_2, 0,1080 H_2O.
$C_{15}H_{20}O_4$(264,16). Ber.: C 68,14, H 7,63.
Gef.: C 67,96, H 7,67.

p-Nitrophenylhydrazon der β-(o-Methoxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure:

XV

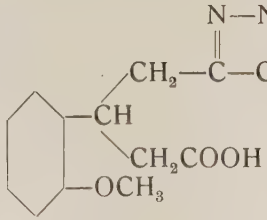


Die Verbindung ist in der üblichen Weise darstellbar. Das aus Alkohol umkristallisierte Produkt schmilzt bei 163°.

0,1128 g Sbst.: 10,9 ccm N (17°, 759 mm).
$C_{19}H_{21}O_5N_3$(371,19). Ber.: N 11,32.
Gef.: N 11,36.

Semicarbazon:

XVI

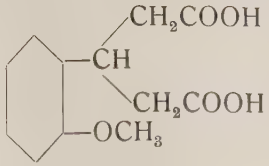


Die Verbindung ist auf dem üblichen Wege leicht zu erhalten und schmilzt, aus Alkohol umkristallisiert, bei 199—200°.

0,1185 g Sbst.: 0,2500 CO_2, 0,0701 H_2O.
$C_{14}H_{19}O_4N_3$(293,18). Ber.: C 57,30, H 6,53.
Gef.: C 57,54, H 6,62.

β-(o-Methoxyphenyl)-glutarsäure aus β-(o-Methoxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure:

XVII



Eine aus 14 g Brom und 50 ccm 15prozentiger Natronlauge hergestellte Natriumhypobromitlösung wird zu einer Lösung von 3 g β-(o-Methoxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure in 10 ccm 15prozentiger Natronlauge gegeben. Hierbei tritt starke Erwärmung ein und es scheidet sich Bromoform ab. Das Gemisch wird schließlich noch ¼ Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Erkalten wird das Bromoform entfernt, die gelblich gefärbte Lösung mit einer Mischung von gleichen Teilen Schwefeldioxydlösung und 20-prozentiger Schwefelsäure angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt. Die mit wasserfreiem Natriumsulfat und Kohle behandelte ätherische Lösung hinterläßt beim Verdunsten Kristalle, die mit Aether gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert werden. Schmelzpunkt 189—190° unter Zersetzung. Die Ausbeute beträgt 1,8—1,9 g = rund 60% der Theorie.

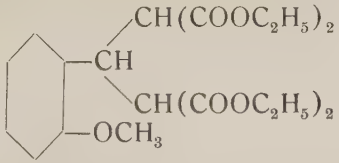
0,1387 g Sbst.: 0,3087 CO_2, 0,0763 H_2O.
$C_{12}H_{14}O_5$(238,11). Ber.: C 60,48, H 5,93.
Gef.: C 60,70, H 6,15.

Die Verbindung ist in warmem Wasser, Alkohol und Essigester leicht, in Aether und Benzol schwer löslich.

Synthese der β-(o-Methoxyphenyl)-glutarsäure aus o-Methoxybenzaldehyd und Malonester.

Es wurde zunächst der

o-Methoxybenzyliden-bis-malonsäureäthylester

XVIII 

dargestellt.

Zu einer Lösung von 4 g Natrium in 100 ccm abs. Alkohol werden 25 g o-Methoxybenzaldehyd und 85 g Aethylmalonester gefügt. Das sich anfangs erwärmende Gemisch wird 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die nach dieser Zeit gelblich gefärbte, trübe Lösung wird im Wasserbade von 70° noch 5 Stunden erhitzt und nach dem Abkühlen in 400 ccm kaltes Wasser gegossen. Das sich hierbei abscheidende Öl trennt man ab und übergießt es nochmals mit 400 ccm kaltem Wasser. Innerhalb von 12 Stunden erstarrt das Öl unter Wasser zu Kristallen. Man fil-

triert, wäscht die Kristalle mit wenig Alkohol und kristallisiert aus verdünntem Alkohol um. Schmelzpunkt 55°. Die Ausbeute beträgt 25—30 g.

0,1222 g Sbst.: 0,2710 CO_2, 0,0774 H_2O.
$C_{22}H_{30}O_9$(438,24). Ber.: C 60,24, H 6,90.
Gef.: C 60,48, H 7,09.

Zur Überführung des o-Methoxybenzyliden-bis-malonsäure-äthylesters in β-(o-Methoxyphenyl)-glutarsäure erwärmt man 8 g des Esters mit alkoholischer Kalilauge ½ Stunde lang am Rückflußkühler auf dem Wasserbade, destilliert den Alkohol ab, säuert mit verdünnter Schwefelsäure an und engt in einer Porzellanschale auf dem Wasserbade weitgehend ein. Der Rückstand wird mit abs. Alkohol extrahiert. Der Alkohol hinterläßt beim Verdunsten eine harzige Masse, die im Vakuum auf 130—140° erhitzt wird. Dabei findet Kohlensäure-Abspaltung statt, und der Kolbeninhalt geht in eine feste Kristallmasse über. Nach dem Umkristallisieren aus abs. Alkohol schmilzt die auf diese Weise gewonnene β-(o-Methoxyphenyl)-glutarsäure bei 189—190°. Die Ausbeute beläuft sich auf rund 2,5 g.

0,1181 g Sbst.: 0,2622 CO_2, 0,0612 H_2O.
$C_{12}H_{14}O_5$(238,11). Ber.: C 60,48, H 5,93.
Gef.: C 60,55, H 5,81.

Die Säure ist identisch mit dem durch Oxydation aus der β-(o-Methoxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure erhaltenen Produkt, was unter anderem aus der Gleichheit der zur Sicherheit dargestellten Anilide hervorgeht.

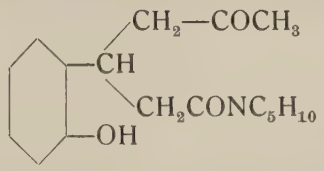
β-(o-Methoxyphenyl)-glutarsäure wurde mit Thionylchlorid bis zur Lösung erwärmt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde im Vakuum verdunstet, der Rückstand in wenig Benzol aufgenommen und mit der äquivalenten Menge Anilin versetzt. Aus der über Kohle filtrierten Lösung schieden sich auf Zusatz von Petroläther bis zur Trübung allmählich Kristalle ab, die sich aus verdünntem Alkohol umkristallisieren ließen. Die langen, dünnen Prismen schmelzen bei 182°.

0,0926 g Sbst.: 0,2344 CO_2, 0,0512 H_2O.
3,103 mg Sbst.: 0,125 ccm N (21°, 757 mm).
$C_{18}H_{19}O_4N$(313,16). Ber.: C 68,98, H 6,12, N 4,47.
Gef.: C 69,04, H 6,19, N 4,66.

Wie aus der Analyse hervorgeht, entsteht nach obiger Arbeitsweise das Monoanilid der β-(o-Methoxyphenyl)-glutarsäure. Mit Kar-

bonatlösung übergossen entwickelt die Verbindung Kohlensäure; aus der alkalischen Lösung fällt sie auf Zusatz von Säuren wieder unverändert aus.

Piperidid der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure:

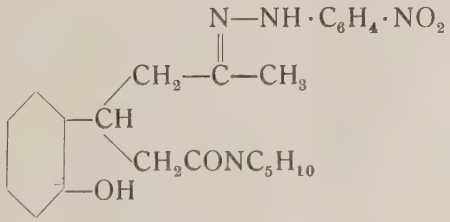
XIX 

Zu einer Lösung von 9,5 g Kumarincarbonsäure in 250 ccm Aceton fügt man 4,25 g Piperidin und kocht die Lösung 15 Stunden am Rückflußkühler, wobei Kohlensäure abgespalten wird. Nach dieser Zeit wird das überschüssige Aceton abdestilliert und der erkaltete, harzige Rückstand in einer Porzellanschale mit einigen Tropfen abs. Alkohol angerieben. Es scheiden sich bald einige Kristalle aus. Nunmehr gibt man 10 ccm Alkohol hinzu, worauf das Gemisch innerhalb kurzer Zeit zu einem Kristallbrei erstarrt, der abgesaugt und so lange mit Aether gewaschen wird, bis die Kristalle rein weiß erscheinen. Das entstandene Piperidid der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure hat nach der Umkristallisation aus Alkohol den Schmelzpunkt 143—145°. Man erhält 11 g Substanz, entsprechend einer Ausbeute von rund 75%.

0,1020 g Sbst.: 0,2639 CO_2, 0,0720 H_2O.
0,2271 g Sbst.: 9,8 ccm N (21°, 758 mm).
$C_{17}H_{23}O_3N$(289,19). Ber.: C 70,53, H 8,02, N 4,84.
Gef.: C 70,56, H 7,90, N 5,00.

Das Piperidid ist in Aceton, Essigester und Benzol schwer, in Alkohol und Chloroform leicht löslich. Warme Natronlauge löst mit gelber Farbe. Aus der alkalischen Lösung ist die Verbindung mit Säuren wieder unverändert ausfällbar.

p-Nitrophenylhydrazon:

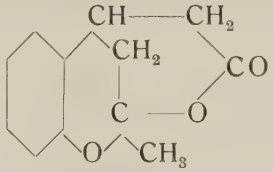
XX 

Die Verbindung entsteht, wenn das Piperidid mit der äquivalenten Menge p-Nitrophenylhydrazin in 50prozentiger Essigsäure gelöst und einen Tag stehengelassen wird. Die aus Essigsäure umkristallisierten hellgelben Prismen schmelzen bei 193°.

0,1316 g Sbst.: 14,6 ccm N (15°, 752 mm).
$C_{23}H_{28}O_4N_4$(424,25). Ber.: N 13,21.
Gef.: N 13,01.

Lacton der (2-Methyl-2-oxy-chroman)-essigsäure-(4):

XXI



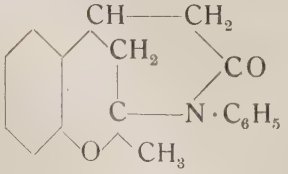
5 g β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure oder 5 g ihres Lactons werden mit 20 ccm Essigsäure bis zur klaren Lösung gekocht. Die heiße Lösung gießt man in 60 ccm kaltes Wasser und saugt die innerhalb kurzer Zeit gebildeten Kristalle ab. Sie werden aus Alkohol umkristallisiert und schmelzen bei 148°. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

0,1018 g Sbst.: 0,2626 CO_2, 0,0543 H_2O.
0,1191 g Sbst.: 11,5000 g Benzol; d = 0,238.
$C_{12}H_{12}O_3$. Ber.: Mol.Gew. 204,10, C 70,55, H 5,93.
Gef.: Mol.Gew. 221, C 70,35, H 5,97.

Das entstandene Lacton der (2-Methyl-2-oxy-chroman)-essigsäure-(4) ist leicht löslich in Chloroform, in warmem Alkohol, Aceton, Benzol und Essigester. Durch Wasser wird die Verbindung langsam, durch Laugen schnell zur β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure verseift. Kocht man die mit einigen Tropfen Essigsäure versetzte alkoholische Lösung des Lactons mehrere Stunden mit der äquivalenten Menge Hydroxylamin, so resultiert das früher schon beschriebene Oxim des Lactons der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure (X) vom Schmelzpunkt 197—198°.

Lactam der (2-Methyl-2-phenylamino-chroman)-essigsäure-(4):

XXII



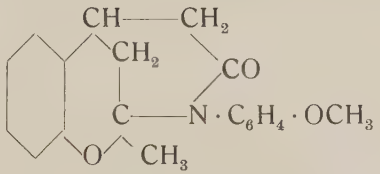
5 g β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure-anilid (I) werden mit 25 ccm rauchender Salzsäure übergossen und so lange verrührt, bis sich ein gleichmäßiger Brei absetzt. Sodann wird die überstehende Flüssigkeit abgegossen und der Rückstand nach mehrmaligem Waschen mit Wasser in Alkohol aufgenommen. Aus der mit Kohle behandelten alkoholischen Lösung scheiden sich auf Zusatz von Wasser Kristalle aus, die bei 126° schmelzen. Ausbeute fast quantitativ.

0,3472 g Sbst.: 0,9819 CO_2, 0,1927 H_2O.
0,1737 g Sbst.: 7,5 ccm N (18°, 771 mm).
0,1930 g Sbst.: 14,9984 g Benzol; d = 0,234.
$C_{18}H_{17}O_2N$. Ber.: Mol.Gew. 279,14, C 77,38, H 6,14, N 5,02.
Gef.: Mol.Gew. 281, C 77,13, H 6,21, N 5,14.

Das Lactam ist leicht löslich in Alkohol, Benzol, Chloroform, Essigsäure, Schwefelkohlenstoff und Aceton, unlöslich in Wasser und Laugen.

Lactam der [2-Methyl-2-(p-methoxyphenylamino)-chroman]-essigsäure-(4):

XXIII



Molekulare Mengen Anisidin und Kumarincarbonsäure werden mit der 6fachen Menge Aceton zwei Tage am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erwärmt. Sodann destilliert man das überschüssige Aceton ab und verrührt die resultierende braune, grünlich fluoreszierende Masse so lange mit rauchender Salzsäure, bis das sich absetzende Produkt gleichmäßige Konsistenz aufweist. Die überstehende Flüssigkeit wird abgegossen, der Rückstand mehrmals mit Wasser gewaschen und in Alkohol gelöst. Die alkoholische Lösung wird mit Kohle behandelt, filtriert und das Filtrat mit Wasser bis zur bleibenden Trübung versetzt. Es resultieren Kristalle, die, aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, bei 160° schmelzen. Ausbeute 60—70%.

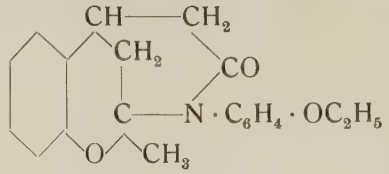
0,2516 g Sbst.: 0,6801 CO_2, 0,1421 H_2O.
0,2162 g Sbst.: 8,6 ccm N (19°, 759 mm).
$C_{19}H_{19}O_3N$(309,16). Ber.: C 73,75, H 6,19, N 4,53.
Gef.: C 73,72, H 6,32, N 4,63.

Die Verbindung ist in Alkohol und Aceton löslich, unlöslich in Wasser und Laugen.

Die Verbindungen XXIV bis XXVII schließen sich in bezug auf die Darstellung und Löslichkeit an das soeben Gesagte an. Es sollen daher nur die entsprechenden Konstitutionsformeln, Schmelzpunkte und Analysenzahlen angeführt werden.

Lactam der [2-Methyl-2-(p-äthoxyphenylamino)-chroman]-essigsäure-(4):

XXIV

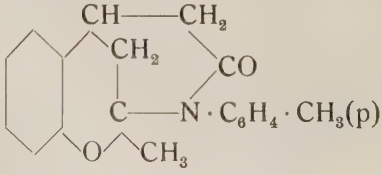


Schmelzpunkt: 114—115°.

0,1131 g Sbst.: 0,3076 CO_2, 0,0690 H_2O.
0,1820 g Sbst.: 7,0 ccm N (19°, 760 mm).
$C_{20}H_{21}O_3N$(323,18). Ber.: C 74,26, H 6,55, N 4,34.
Gef.: C 74,18, H 6,83, N 4,50.

Lactam der [2-Methyl-2-(p-methylphenylamino)-chroman]-essigsäure-(4):

XXV

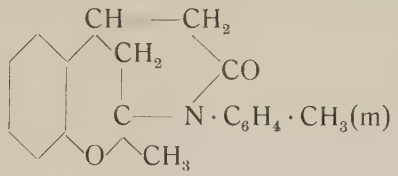


Schmelzpunkt: 170—171°.

0,1228 g Sbst.: 0,3510 CO_2, 0,0702 H_2O.
0,2555 g Sbst.: 10,5 ccm N (21°, 758 mm).
$C_{19}H_{19}O_2N$(293,16). Ber.: C 77,77, H 6,53, N 4,78.
Gef.: C 77,95, H 6,40, N 4,76.

Lactam der [2-Methyl-2-(m-methylphenylamino)-chroman]-essigsäure-(4):

XXVI

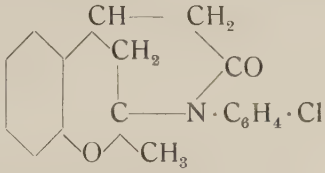


Schmelzpunkt: 132—133°.

0,1315 g Sbst.: 0,3763 CO_2, 0,0787 H_2O.
0,1654 g Sbst.: 7,0 ccm N (16°, 759 mm).
$C_{19}H_{19}O_2N$(293,16). Ber.: C 77,77, H 6,53, N 4,78.
Gef.: C 78,04, H 6,70, N 4,99.

Lactam der [2-Methyl-2-(p-Chlorphenylamino)-chroman]-essigsäure-(4):

XXVII

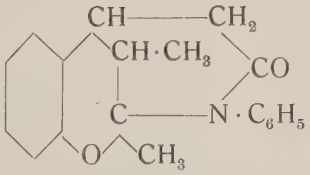


Schmelzpunkt: 175°.

0,1551 g Sbst.: 0,3914 CO_2, 0,0746 H_2O.
0,2570 g Sbst.: 10,25 ccm N (24°, 757 mm).
0,2052 g Sbst.: 0,0908 g AgCl.
$C_{18}H_{16}O_2NCl$(313,60). Ber.: C 68,88, H 5,14, N 4,47, Cl 11,31.
Gef.: C 68,82, H 5,38, N 4,57, Cl 10,95.

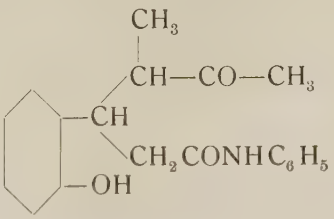
Lactam der (2-Methyl-2-phenylamino-3-methyl-chroman)-essigsäure-(4):

XXVIII



30 g kumarincarbonsaures Anilin wurden mit 400 ccm Methyläthylketon übergossen und zwei Tage am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erhitzt. Sodann wurde das überschüssige Keton ab-

destilliert und der Rückstand mit abs. Alkohol verrührt. Nach einiger Zeit schieden sich Kristalle ab, die bei 200° unscharf schmolzen. Die Analyse ergab Werte, welche annähernd für die erwartete Substanz:



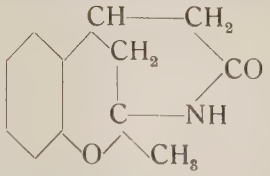
mit der Bruttoformel $C_{19}H_{21}O_3N$ stimmten. Das Produkt veränderte sich schon beim Umkristallisieren. Der Beweis für die angegebene Konstitution wurde durch Überführung der Substanz in das stabile Anhydroderivat erbracht. Das Rohprodukt wurde mit kalter Salzsäure verrührt und einige Zeit stehengelassen. Nach dem Abgießen der überstehenden Flüssigkeit und mehrmaligem Waschen des Rückstandes mit Wasser wurde das Produkt in Methyläthylketon gelöst, die Lösung mit Kohle behandelt und filtriert. Aus dem Filtrat schieden sich auf Zusatz von Petroläther farblose Prismen aus, die bei 169—170° schmolzen. Ausbeute 60—65% der Theorie.

0,1246 g Sbst.: 0,3549 CO_2, 0,0752 H_2O.
0,1701 g Sbst.: 7,3 ccm N (21°, 761 mm).
$C_{19}H_{19}O_2N$(293,16). Ber.: C 77,77, H 6,53, N 4,78.
Gef.: C 77,68, H 6,75, N 4,99.

Das Lactam ist in warmem Methyläthylketon und Alkohol löslich, unlöslich in Wasser und Laugen.

Lactam der (2-Methyl-2-amino-chroman)-essigsäure-(4):

XXIX



3 g des Lactons der β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure (VII) oder 3 g des Lactons der (2-Methyl-2-oxy-chroman)-essigsäure-(4) (XXI) werden mit 20 ccm konzentriertem Ammoniak in einem Kolben verschlossen stehengelassen, wobei sich die Substanz zu-

nächst langsam löst. Nach etwa 24 Stunden beginnen sich Kristalle abzuscheiden, die, aus verdünnter Essigsäure umkristallisiert, bei 252—254° schmelzen. Ausbeute fast quantitativ.

0,1104 g Sbst.: 0,2874 CO_2, 0,0656 H_2O.
0,1296 g Sbst.: 7,8 ccm N (23°, 765 mm).
$C_{12}H_{13}O_2N$(203,11). Ber.: C 70,90, H 6,45, N 6,90.
Gef.: C 71,00, H 6,65, N 6,98.

Die Verbindung ist löslich in Essigsäure und Alkohol in der Wärme. Mit Laugen wird das Lactam beim Kochen unter Abgabe von Ammoniak zur β-(o-Oxyphenyl)-γ-aceto-buttersäure (XI) verseift.

Vorliegende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin auf Anregung und unter Leitung des Privatdozenten Herrn Dr. Th. Boehm, Oberassistenten am Pharmazeutischen Institut, ausgeführt.

Ich möchte Herrn Dr. Boehm für das mir stets entgegengebrachte Wohlwollen und die mir bei meiner Arbeit in liebenswürdiger Weise erteilte Unterstützung an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Es sei mir gestattet, auch Herrn Professor Dr. C. Mannich für das wohlwollende Interesse und die stete Förderung meiner wissenschaftlichen Ausbildung meinen ergebensten Dank zum Ausdruck zu bringen.

Lebenslauf.

Ich, Rudolf Themlitz, wurde am 27. Juni 1902 in Berlin als Sohn des technischen Mathematikers Carl Themlitz geboren. Ich besuchte zunächst die V. Gemeindeschule, dann die Oberrealschule zu Berlin-Lichterfelde. Dort bestand ich im Herbst 1922 die Reifeprüfung. Vom Oktober 1922 bis März 1924 studierte ich Chemie und Hüttenkunde an der Technischen Hochschule in Berlin-Charlottenburg und wandte mich im November 1924 dem Chemiestudium an der Universität Berlin zu. Nach mehrmaligen Unterbrechungen des Studiums legte ich im Januar 1930 das Verbandsexamen ab. Danach arbeitete ich an meiner Dissertation, die ich im Juni 1932 beendete.